Республиканское научно-исследовательское
унитарное предприятие
«Институт биохимии биологически
активных соединений
Национальной академии наук Беларуси»

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

Материалы V Белорусского биохимического конгресса (21–22 мая 2026, Гродно)

Приложение к журналу «Биохимия и молекулярная биология» № 1(8) 2026

Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие
«Институт биохимии биологически активных соединений
Национальной академии наук Беларуси»

Republican Scientific Research Unitary Enterprise
“Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds
of the National Academy of Sciences of Belarus”

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

МАТЕРИАЛЫ
V БЕЛОРУССКОГО БИОХИМИЧЕСКОГО КОНГРЕССА
(21–22 МАЯ 2026, ГРОДНО)

Приложение к журналу
«Биохимия и молекулярная биология» № 1(8) 2026

MODERN PROBLEMS OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY

PROCEEDINGS
OF THE V BELARUSIAN BIOCHEMICAL CONGRESS
(MAY 21–22, 2026, GRODNO)

Annex to the journal
"Biochemistry and molecular biology" no. 1(8) 2026

Минск
«ИВЦ Минфина»
2026

УДК [577.1+577.2](06)
ББК 28.072я431+28.070.2я431
С56

Издано при финансовой поддержке
Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований

Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии : материалы V Белорусского
С56 биохимического конгресса (21–22 мая 2026 года, г. Гродно) : приложение к журналу «Биохимия и молекулярная биология» № 1(8) 2026 / Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»; редкол.: Кузнецов О. В. (гл. ред.) [и др.]. – Минск : ИВЦ Минфина, 2026. – 194 с.

ISBN 978-985-880-762-7.

Приложение к журналу «Биохимия и молекулярная биология» приурочено к V Белорусский биохимический конгресс «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (21–22 мая 2026, Гродно).

В Приложении представлены труды докладов участников конгресса, посвященные фундаментальным и прикладным исследованиям в области биохимии и молекулярной биологии.

УДК [577.1+577.2](06)
ББК 28.072я431+28.070.2я431

ISBN 978-985-880-762-7

© РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», 2026
© Оформление. УП «ИВЦ Минфина», 2026

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ

Т. Э. Владимирская, И. Э. Адзерихо
РОЛЬ АПОПТОЗА ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК И МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МАТРИКСА В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 12

И. И. Гапонова, В. А. Щетко, Л. В. Романова, О. В. Макаревич
НЕКОТОРЫЕ ПРОБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ *LACTOBACILLUS HELVETICUS* 20

Н. А. Дорошкова, Н. С. Мышковец, Л. Н. Алексейко, Ю. И. Ярец, О. Е. Кузнецов
СВЯЗЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА D С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 29

О. В. Ишутина, В. В. Хрусталёв
ОСОБЕННОСТИ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ КВЕРЦЕТИНА С БЕЛКАМИ 35

С. А. Костюк, А. К. Лямцева, О. С. Полуян, А. Н. Бенько
АНАЛИЗ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ 43

В. В. Макаревич, А. Г. Кадушкин, Т. С. Колесникова, А. Д. Таганович, Е. М. Назаренко, О. В. Дядичкина
СНИЖЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНГИБИТОРА P38 МИТОГЕН-АКТИВИРУЕМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ 51

И. Д. Пашковская, Н. И. Нечипуренко, Л. Н. Новикова, Т. А. Прокопенко, В. М. Юдицкая
РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА 60

О. С. Полуян, С. А. Костюк
ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ НОРМАЛИЗОВАННОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ И ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИРУЕМОГО ФАКТОРА-1-α В ПЛАЦЕНТЕ РОДИЛЬНИЦ С COVID-19 67

В. А. Сафонов, А.С. Пегусов
БИОНАКОПЛЕНИЕ ТОКСИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ (AS, CD, HG, PB) В МЯСЕ КРС РАЗЛИЧНЫХ ПОРОД И ОЦЕНКА ПИЩЕВОЙ БЕЗОПАСНОСТИ 75

С. Н. Шиш, У. Ю. Галынская, Е. В. Спиридович
ИССЛЕДОВАНИЕ ФИТОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ТРАВЫ И СЕМЯН РАСТЕНИЙ РОДА NIGELLA L. ПРИ ИНТРОДУКЦИИ В БЕЛАРУСИ 81

ТЕЗИСЫ

А. К. Абдул, Ж. А. Ибрагимова, А. В. Казачок
КОНЦЕНТРАЦИЯ ФОСФОРИЛИРОВАННОГО ТАУ-БЕЛКА В ПЛАЗМЕ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ 88

С. Н. Авраменко, А. В. Ушакова
БИОФЛАВОНОИДНЫЙ КОМПЛЕКС ГОЛУБИКИ ВЫСОКОРОСЛОЙ В УСЛОВИЯХ БЕЛАРУСИ 89

М. Ю. Агарёва, Ю. С. Стафеев, А. А.Вознесенская, Е. А. Шестакова, М. С. Синеокая, Е. В. Парфёнова, М. В. Шестакова
АДИПОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА СНИЖАЕТСЯ СПУСТЯ 5 ЛЕТ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ 90

М. И. Алексеева, А. О. Муравицкая, В. С. Мацкевич
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СОЛЕВОГО СТРЕССА НА PHILADELPHUS CORONARIUS L. 91

Е. Г. Бадун, А. В. Шуриберко
ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕТРАЦИИ ЦИНКА И ТРАНСПОРТЕРОВ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА-2, ZnT1 И ZIP14 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЕЕ ОТМЕНЕ 92

Ю. А. Балабанова, Г. Л. Бурыгин
СИСТЕМЫ ЭФФЛЮКСА ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И АНТИБИОТИКОВ В УСТОЙЧИВОСТИ ШТАММА ACHROMOBACTER INSOLITUS LCU2 К ТОКСИКАНТАМ 93

О. М. Балаева-Тихомирова
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА КЛЕТКИ ГЕПАТОПАНКРА ЛЕГОЧНЫХ МОЛЛЮСКОВ 94

А. Е. Бартош
ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС-САМЦОВ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ 95

Е. Б. Белоновская, И. А. Кузьмицкая, А. В. Романчук, Ю. В. Ерошенко, В. Л. Мороз, Т. А. Бородина, В. В. Цитко, Л. И. Надольник
ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ И ИХ КОМПОЗИЦИИ НА СТРУКТУРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ 96

Н. Н. Бобокулова, Н. А. Эргашев, К. С. Жураев, М. И. Асраров
ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА НА ОБЩУЮ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ 97

К. С. Богданович
РАЗРАБОТКА И АНАЛИТИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО КОНВЕЙЕРА ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОНКОПАТОЛОГИИ 98

Г. Л. Бурыгин, Ю. А. Балабанова, Ю. В. Фадеева, С. Ю. Щеголев
ВЫСОКАЯ КОНСЕРВАТИВНОСТЬ РЕЦЕПТОРНОЙ СИСТЕМОЙ РАСПОЗНАВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ФЛАГЕЛЛИНОВ У РАСТЕНИЙ 99

Н. А. Валько, А. Ю. Павлюковец, К. Д. Найдюк, Йогаратнам Лакшанна, А. А. Дробышевская, В. В. Лелевич
ПРОТЕИНОГЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ В ТИМУСЕ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРУЕМОЙ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ 100

А. В Вачинская, Н. Л. Пшибытко
ЭФФЕКТ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ НА ИЗМЕНЕНИЕ ФОТОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФОТОСИСТЕМЫ 2 ПРОРОСТКОВ HORDEUM VULGARE В РЕЗУЛЬТАТЕ ЗАРАЖЕНИЯ FUSARIUM CULMORUM 100

Е. С. Волохонович, П. В. Гриусевич
МОДИФИКАЦИИ РОСТА КОРНЯ ARABIDOPSIS THALIANA И ERUCA SATIVA В ПРИСУТСТВИИ ЖЕЛЕЗА 101

Ю. Ю. Вощило, М. Ю. Юркевич, К. П. Ильясевич, Н. В. Насанович, М. В. Лосик
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 102

Ю. М. Гармаза, О. Л. Пашкова, Е. А. Медведева
КООРДИНАЦИЯ СИСТЕМ ТРАНСПОРТА И ДЕПОНИРОВАНИЯ ИОНОВ ЦИНКА В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТКАХ КРОВИ В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ 103

А. Р. Герасимова, Н. В. Палкина, Т. Г. Рукша
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА-2 В ПРОГРЕССИИ МЕЛАНОМЫ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ 104

А. Д. Герман, В. С. Мацкевич, Н. Л. Пшибытко
ОЦЕНКА НАКОПЛЕНИЯ МЕДИ И КАДМИЯ В РАЗНЫХ ОРГАНАХ ПРОРОСТКОВ *HORDEUM VULGARE* ПРИ ТЯЖЕЛОМЕТАЛЛИЧЕСКОМ СТРЕССЕ 105

Н. А. Григорьева, А. В. Колубако, Е. А. Николайчик
ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА ЭТИЛЕНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ AP2.1 НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ РАСТЕНИЙ SOLANUM OKADAE ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ПАТОГЕНОМ PECTOBACTERIUM VERSATILE 106

О. И. Губич, П. О. Журавицкий
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ПРЕПАРАТАМИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЖОВИКА ГРЕБЕНЧАТОГО (HERICIUM ERINACEUS) В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ 107

Д. Е. Гуляева, К. С. Гилевская, М. А. Белявская, А. В. Сидоренко
КИНЕТИКА БИОДЕГРАДАЦИИ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА БАКТЕРИАЛЬНЫМ ШТАММОМ ROSEATELES AMYLOVORANS BSSLP3-1 108

В. А. Гуринович, О. В. Титко, А. М. Гостев, С. Г. Азизбекян, А. Г. Мойсеёнок
МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ 109

Э. В. Давыдчик, В. А. Снежицкий
ПОЛИМОРФИЗМ С677Т ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ 111

М. С. Джумаева, М. К. Позилов
ВЛИЯНИЕ АБАМЕКТИНА НА АТФ-ЗАВИСИМЫЙ КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ МИТОХОНДРИИ ПЕЧЕНИ 112

Ю. В. Дюбо, А. Н. Евтушенков, В. А. Лукашевич, Е. А. Николайчик
ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ НАНОПОРОВОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ АНАЛИЗЕ ГЕНОМОВ ФИТОПАТОГЕНОВ PECTOBACTERIUM SPP., ПОЛУЧЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 113

Ю. В. Ерошенко
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ГРИБА INONOTUS OBLIQUUS (ЧАГА) НА АКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АУДИОГЕННОМ СТРЕССЕ 114

А. В. Жилкевич, А. М. Шингель, В. Э. Сяхович, П. О. Савенко, Е. А. Мартынова
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ НА МОДЕЛИ ФИБРИНОВОГО СГУСТКА *IN VITRO* 115

В. А. Жогла, С. Ши, М. Шэнь, Д. Г. Щербин
ВЛИЯНИЕ ИОННОЙ СИЛЫ ОКРУЖЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТРАНСФЕКЦИЮ КОМПЛЕКСОВ ДЕНДРИМЕРОВ С МАЛЫМИ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИМИ РНК 116

Л. А. Жуковская, Т. В. Семашко, Л. И. Заинитдинова, Н. А. Лазутин
АНАЛИЗ СПОСОБНОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ НИТРАТРЕДУКТАЗЫ МИКРООРГАНИЗМАМИ ПОЧВ Г. ТАШКЕНТА 117

С. Ю. Зверева, В. Д. Котович, П. В. Гриусевич
ТРАНСПОРТ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА ЧЕРЕЗ ПЛАЗМАТИЧЕСКУЮ МЕМБРАНУ КЛЕТОК КОРНЯ ARABIDOPSIS THALIANA L. HEYNH 118

Л. Д. Зорова, А. С. Каргапольцева, С. Д. Зоров, Д. С. Семенович, А. А. Пантелеева, К. Г. Лямзаев, Д. Б. Зоров
МОДУЛЯЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО СТАТУСА НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК 119

В. А. Зубарь, Т. В. Семашко
КОНСТРУИРОВАНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ШТАММОВ CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM – ПРОДУЦЕНТОВ БИЛИРУБИНОКСИДАЗЫ 120

С. С. Зуёнок, В. С. Мацкевич, Н. Л. Пшибытко
ОЦЕНКА УСТОЙЧИВОСТИ РАСТЕНИЙ ARABIDOPSIS THALIANA ЛИНИИ CNGC1 К ВОЗДЕЙСТВИЮ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ 120

М. А. Икромова, Ш. Ш. Эргашев, Н. А. Эргашев, М. И. Асраров
ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ CENTAUREA BELANGERIANA НА МЕГАПОРЫ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС 121

М. А. Калитванская
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТАРНОГО И МОНОЦИТАРНОГО ИНДЕКСОВ КАК БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 122

Т. А. Каока, Т. А. Коваленя
АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ КВЕРЦЕТИН: ИОНЫ МЕТАЛЛОВ, ОЦЕНЕННАЯ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЭЛЕКТРОННОГО ПАРАМАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА 123

И. Н. Катковская, В. А. Гуринович, О. В. Титко, С. Г. Азизбекян, А. Г. Мойсеёнок
ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ И ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРОВИТАМИНА B5 МОДУЛЯТОРАМИ МЕТАЛЛОПРОТЕОМА 124

М. Ф. Кенджаева, К. А. Эшбакова, Н. А. Эргашев, Э. Ж. Комилов
ОБЩАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ФЛАВОНОИДОВ ОРОКСИЛИНА А И ПУЛИКАРИНА 125

С. Ш. Керимова
ПОЛИ-АДФ-РИБОЗА-ПОЛИМЕРАЗА 1 КАК ПРЯМОЙ МАРКЕР ПАРТАНАТОЗА И КОСВЕННЫЙ ПРИЗНАК ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ 126

А. Н. Коваль, Л. Н. Алексейко, О. С. Логвинович, С. М. Сергеенко, Н. С. Мышковец
ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ G-КВАДРУПЛЕКСОВ В МТДНК ДРОЖЖЕЙ РОДА KLUYVEROMYCES КАК МОДЕЛЕЙ РЕГУЛЯЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА I ЧЕЛОВЕКА 127

А. В. Козел, М. А. Черныш, В. С. Мацкевич
ВЛИЯНИЕ ОСМОТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА СИНТЕЗ АФК И РОСТОВЫЕ ПРОЦЕССЫ У ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ 128

Е. С. Колос, Е. А. Николайчик, В. В. Скакун
ПРЕДСКАЗАНИЕ МОТИВОВ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ БАКТЕРИЙ 129

В. А. Королев, Р. Ю. Чертова, Л. А. Бабкина
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ОЛИГОПЕПТИДОВ КАК МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ КАДМИЕВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ КОРРЕКЦИИ 130

С. А. Костюк, А. К. Лямцева, В. В. Снопков, С. В. Байко
ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ 131

С. А. Костюк, А. К. Лямцева, В. В. Снопков, С. В. Байко
МИКРОБНЫЙ СПЕКТР МОЧИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЦИСТИТОМ И ПИЕЛОНЕФРИТОМ ПО ДАННЫМ ПЦР-АНАЛИЗА 132

С. А. Кошель, С. Ю. Зверева, В. Д. Котович, П. В. Гриусевич
УСТАНОВЛЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НИЗКОАФФИННОГО МЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА NI^{2+}, ZN^{2+} И CD^{2+} В КОРНЯХ ARABIDOPSIS THALIANA L. 133

Е. В. Крючкова, Г. Л. Бурыгин, В. С. Гринёв
КАТАБОЛИЗМ КОРИЧНОЙ И БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТ РИЗОСФЕРНЫМ ШТАММОМ ACHROMOBACTER INSOLITUS LCU2 134

В. С. Кульбацкий, Е. Н. Походня, Ю. Г. Походня
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ТОКСИНОВ МУХОМОРА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ 135

Е. З. Лапкина, Е. А. Деревянкин, А. А. Герасимова, Т. Г. Рукша
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК: ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МЕЛАНОМЫ 136

О. Д. Левчук, И. О. Тамкович, А. А. Неверко, Л. И. Сапунова
ИНДУКЦИЯ СИНТЕЗА ЛИПАЗЫ YARROWIA LIPOLYTICA 137

А. В. Литвинчук, Н. С. Мышковец
РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗ ПОСРЕДСТВОМ ХОЛЕСТЕРОЛ СВЯЗЫВАЮЩИХ САЙТОВ 138

Д. А. Макаревич, Т. В. Рябцева, Г. А. Лобачева, Д. Д. Дусь, А. К. Королик
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА КАПИЛЛЯРАМИ ЛИГАНДИЗОВАННОГО ПОЛИСУЛЬФОНА РАЗЛИЧНОЙ МОДИФИКАЦИИ 139

Т. В. Миронова, А. Д. Таганович, Т. С. Колесникова, Е. М. Назаренко, А. Г. Кадушкин
ВЛИЯНИЕ НОРТРИПТИЛИНА НА ДОЛЮ CD4+ ЛИМФОЦИТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В, У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В УСЛОВИЯХ СТИМУЛИРОВАННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА 140

А. Г. Мойсеёнок, В. А. Гуринович, И. Н. Катковская, Н. П. Канунникова, С. Г. Азизбекян
АССОЦИАЦИЯ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА И БИОСИНТЕЗА КОФЕРМЕНТА А КАК МЕХАНИЗМ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА 141

Л. А. Морозова, С. В. Савельев
ПОПУЛЯЦИЯ ENTAMOEBA GINGIVALIS ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ 142

Л. Д. Мосина, А. Н. Шуваев
ДЛИТЕЛЬНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ NMDA РЕЦЕПТОРОВ ПОСРЕДСТВОМ МЕМАНТИНА, ПРИВОДИТ К RGS2-ОПОСРЕДОВАННОМУ УМЕНЬШЕНИЮ ВОЗБУЖДЕНИЯ НЕЙРОНОВ МИНДАЛИНЫ И СНИЖЕНИЮ ТРЕВОЖНОСТИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ CD-1 143

А. О. Муравицкая, В. П. Хило, М. И. Алексеева, П. В. Гриусевич
ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНОВ CD^{2+} НА РОСТОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ КОРНЯ ARABIDOPSIS THALIANA 144

Н. С. Мышковец, О. С. Логвинович, А. В. Литвинчук, Л. Н. Алексейко
ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ОСНОВНЫХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ В ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ИНТАКТНЫХ КРЫС 145

Л. И. Надольник, В. Ч. Полубок, Т. А. Бородина, Е. Б. Белоновская, В. Л. Мороз, А. В. Туманов, И. А. Кузьмицкая, А. В. Романчук, В. В. Цитко, Н. В. Борох
АНТИСТРЕССОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТОВ БЕРЕЗОВОГО ГРИБА ЧАГИ (INONOTUS OBLIQUES) 146

Л. И. Надольник, В. Ч Полубок, О. И.Валентюкевич
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИННОГО СЕЛЕНСОДЕРЖАЩЕГО КОМПЛЕКСА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СТРЕССЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 147

Е. А. Николайчик, Е. С. Колос, А. В. Дигрис, В. В. Скакун
АНАЛИЗ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РЕГУЛОМОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ 148

Е. М. Овсянникова, А. Д. Ермак, Е. Г. Рагойжа, И. Л. Юркова
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ ФОСФОПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦЕРИНА И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ДИПЕПТИДОВ ТРЕОНИНА 149

С. С. Осочук, Н. И. Пашкевич, М. М. Мубаракшина
РОЛЬ ЛИПОСОМ С ПЛАСТОХИНОНОМ В КОРРЕКЦИИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ..... 149

О. Л. Пашкова, Н. В. Гончарова, Е. Н. Кабаева, Ю. М. Гармаза
ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ $CD71^+$ ЭРИТРОИДНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НЕУТОЧНЕННОГО ГЕНЕЗА 150

К. Ю. Песоцкая, Е. А. Печникова, А. Л. Лагоненко, А. Н. Евтушенков
ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ РЕГУЛЯТОР OHRR РЕГУЛИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА SLYA У ФИТОПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ ERWINIA AMYLOVORA 151

С. М. Петрова, В. В. Невестенко
ВЛИЯНИЕ ИОНОВ НИКЕЛЯ (II) НА АКТИВНОСТЬ АМИНОТРАНСФЕРАЗ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ 152

Е. Н. Походня, В. С. Кульбацкий, Д. Г. Костин, Ю. Г. Походня
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ МОНИТОРИНГЕ..... 153

К. В. Приступа., Т. А. Кукулянская, Е. А. Храмцова
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ТРАНСГЕННЫХ РАСТЕНИЙ NICOTIANA TABACUM, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ ГАЛИТОМ 154

Р. М. Пузанов, Д. Г. Костин, А. В. Дмитриева, П. А. Лобажевич, А. Д. Епифанова, Е. А. Нефедова, М. Г. Шитикова, Ю. Г. Походня
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМФОТЕРИЦИНА В В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС С ЦЕЛЬЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА 155

Б. А. Римская, М. А. Пиличева, И. О. Мазунин, В. В. Шманай
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИАНИНОВЫХ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗОНДОВ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРАЛЬНЫМ ДИАПАЗОНОМ 156

Д. В. Рисник, В. М. Коденцова, Х. Х. Шарафетдинов
ИСКАЖАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА МАРКЕРЫ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ 157

А. С. Савич, В. В. Самохина, М. И. Алексеева, Н. Л. Пшибытко
ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИНИЙ TRITICUM AESTIVUM С РАЗЛИЧНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ TAALMT1 ПРИ СОЛЕВОМ СТРЕССЕ 158

Е. А. Сарф, Д. В. Соломатин, Л. В. Бельская
КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЛЮНЫ С ВОЗРАСТОМ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 159

Д. С. Семенович
ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ПАНТОТЕНАТКИНАЗЫ НА УРОВЕНЬ КОФЕРМЕНТА А И ГЛУТАТИОНА В ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА LX-2 160

А. В. Сидоров, В. Н. Шаденко, А. С. Лагуто
ПРЯМОЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОЗЫ В ПРОСТЫХ НЕРВНЫХ СИСТЕМАХ..... 161

О. Е. Соболева
ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЭКЗОСОМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРЫСЫ НА ТЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА И ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ..... 162

В. А. Сорокин, Т. В. Григорьева, О. В. Куприянова, С. А. Румянцев, А. В. Шестопалов
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ ... 163

А. И. Становая, В. М. Абашкин, И. Э. Шиабиев, П. Л. Падня, И. И. Стойков, Д. Г. Щербин
ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИ(АМИДОАМИННЫМИ) ДЕНДРОНАМИ, ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ HELA И HACAT.... 164

Ю. С. Стафеев, М. А. Болдырева, М. Ю. Агарёва, Р. Мохаммад, Н. В. Алексеева, Е. И. Ратнер, Е. В. Парфёнова
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АДАПТАЦИИ ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (ACOMYS CAHIRINUS) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ДЛЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 165

Е. С. Степанова, А. В. Колубако, Е. А. Николайчик
РОЛЬ ГЕНА МЕТАБОЛИЗМА АБСЦИЗОВОЙ КИСЛОТЫ AAO3 В ИММУННОМ ОТВЕТЕ NICOTIANA BENTHAMIANA НА ЗАРАЖЕНИЕ RECTOBACTERIUM VERSATILE 166

С. В. Суханицкий, А. В. Исаченкова, М. А. Кирсанов, А. Э. Мамаева
ПОВЫШЕНИЕ ДОСТОВЕРНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВПЧ 6 И 11 ТИПОВ МЕТОДОМ ПЦР С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХЭТАПНОЙ СИСТЕМЫ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА БИОМАТЕРИАЛА 167

В. Э. Сяхович, А. М. Шингель, Ю. С. Бакакина, А. В. Жилкевич, Т. Э. Владимирская, И. Э. Адзерихо, Ю. Г. Походня
ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА..... 168

А. В. Тамашевский, Ю. М. Гармаза
НАНОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В РАЗРАБОТКЕ ИММУНОСЕНСОРОВ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КРОВИ И БИОМАРКЕРОВ..... 169

И. О. Тамкович, О. Д. Левчук, Л. И. Сапунова, А. С. Мозоль
ОЧИСТКА БЕТА-ФРУКТОФУРАНОЗИДАЗЫ ASPERGILLUS NIGER ФФ В-4 169

О. В. Титко, В. А. Гуринович, Н. П. Канунникова, А. Г. Мойсеёнок
БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПАНТЕНОЛА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ АКТИВАЦИЕЙ МЕТАБОЛИЗМА СУКЦИНАТА 170

А. А. Токарева, И. Н. Катковская, О. В. Титко, Н. П. Канунникова
ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В ГИППОКАМПЕ МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ СУБХРОНИЧЕСКОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ЭТАНОЛА НА ФОНЕ НАНОКОМПЛЕКСА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И МОДУЛЯТОРОВ РЕДОКС-БАЛАНСА 171

Е. А. Улащик, А. С. Бабенко, В. А. Жогла, В. Ю. Бейнарович, А. Я. Догель, А. Н. Солдатенко, М. К. Кущин, Н. О. Ладик, Е. И. Лебедева, А. А. Щастный, А. Т. Щастный, О. Л. Шарко, В. В. Шманай
КОНЪЮГАТЫ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ N-АЦЕТИЛГАЛАКТОЗАМИНА ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ В ПЕЧЕНЬ..... 172

Н. И. Филина
ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЗИДОВУДИН (AZT), МЕЛАСОН (МЕЛАТОНИН) и ГЕПТРАЛ (SAMe) НА СОСТОЯНИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС..... 173

Л. А. Хайрулина, Л. Н. Белан, Н. В. Барановская
ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ ALCES ALCES, SUS SCROFA И CAPREOLUS PYGARGUS КАК ОСНОВА ДЛЯ ГЕОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ТЕРРИТОРИИ 174

У. В. Харитонова, М. С. Тарасик, В. В. Хрусталёв, О. В. Хрусталёва
СТАБИЛИЗАЦИЯ БЕТА-СТРУКТУРЫ В ПЕПТИДЕ ИЗ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ВИРУСА ГРИППА A H1N1 175

В. В. Хрусталёв, О. В. Хрусталёва, У. В. Харитонова, С. П. Рубникович, А. Н. Стожаров
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ НАРУШЕННОГО ПОЛНОГО ВНУТРЕННЕГО ОТРАЖЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ПЕПТИДОВ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ГИДРАТАЦИИ..... 176

А. Х. Хужимов
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ AJUGA TURKESTANICA И TRIBULLUS TERRESTRIS, А ТАКЖЕ КАПСУЛЫ “Viaren”..... 177

А. С. Черемисин, Ж. В. Мотылевич, А. М. Гостев, И. Н. Катковская, А. Г. Шляхтун, В. В. Цитко, Н. П. Канунникова, А. Г. Мойсеёнок
КОРРЕКЦИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ ГЕМА МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕМИЕЛИНЕЗАЦИИ КУПРИЗОНОМ 178

А. А. Чиркин, Т. А. Толкачева, О. М. Балаева-Тихомирова, П. Ю. Пинчук, Е. И. Кацнельсон, М. В. Вишневская
ПРЕСНОВОДНЫЕ МОЛЛЮСКИ КАК МОДЕЛЬНЫЕ ОРГАНИЗМЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРИКЛАДНЫХ ПРОБЛЕМ БИОХИМИИ 179

М. С. Чумаченко, Е. О. Корик, И. В. Семак
ЛИПИДОМНЫЙ АНАЛИЗ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОБРАЗЦАХ БИОПСИИ КОЖИ КРЫС В МОДЕЛИ ОСТРОЙ ФАЗЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА 180

М. А. Шарангович, И. В. Гаргун, Е. А. Николайчик
УЧАСТИЕ РЕГУЛЯТОРОВ CBL И GALR RECTOBACTERIUM VERSATILE В КОНТРОЛЕ ВИРУЛЕНТНОСТИ 181

Н. В. Шведова, Н. Б. Медянцева, А. Н. Будко, Т. Л. Лебедь
МОДЕЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРОВИ СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СПОРТА 182

М. М. Шикло, Н. В. Бесараб, А. В. Колубако, А. В. Кручонок
ИДЕНТИФИКАЦИЯ СФАГНОВЫХ МХОВ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 183

Ю. С. Шкадрович, В. С. Мацкевич, В. В. Самохина
РОЛЬ K^+-КАНАЛОВ GORK В УСТОЙЧИВОСТИ МОДЕЛЬНЫХ РАСТЕНИЙ К УФ-ИЗЛУЧЕНИЮ 184

Е. А. Шляхотко, Л. И. Сапунова, А. А. Шепшелев
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ РОДА *RHODOTORULA* ДЛЯ ФЕРМЕНТАЦИИ ПОСЛЕСПИРТОВОЙ БАРДЫ 185

А. Г. Шляхтун, В. Ч. Полубок, А. Ю. Павлюковец, Е. Ф. Радута, Ж. В. Мотылевич
ЭКСПРЕССИЯ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДА, В ПРИЛЕЖАЩЕМ ЯДРЕ У ЛИЦ С РАССТРОЙСТВАМИ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ ... 186

К. С. Юнкинд, Л. В. Бельская
ПОКАЗАТЕЛИ ИОННОГО СОСТАВА СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 187

М. М. Церахава, Д. Р. Шчарбін, М. М. Лабрада
АЦЭНКА ЎПЛЫВУ КОМПЛЕКСАЎ НА АСНОВЕ ПОЛІ(АМІДААМІННЫХ) ДЭНДРЫМЕРАЎ, ГАНГЛІЯЗІД-ЗМЯШЧАЛЬНЫХ СУПРАЦЬРАКАВЫХ ВАКЦЫН І МАЛЫХ РЫБАНУКЛЕІНАВЫХ КІСЛОТ НА ЛІМФАЦЫТЫ ЧАЛАВЕКА І ЛІНІЮ КЛЕТАК ГЛІЁМЫ 188

V. Bashylau, E. A. Lapchanka
MODULATION OF THE ENZYMATIC COMPONENT OF THE SEED ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM BY BACTERIAL MELANIN 189

X. Chen, A. Vasiukevich, A. Sysa
SYNERGISTIC TARGETING OF GLUCOSE METABOLISM AND MACROPHAGE POLARIZATION BY BIOMIMETIC NANOPLATFORMS TO SUPPRESS BREAST CANCER METASTASIS 190

A. G. Sysa, M. Ghaith
IMMUNOMODULATION AND T-CELL ALTERATION AMONG EPILEPTIC PATIENTS TREATED ON PHENOBARBITAL 191

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

Кузнецов Олег Евгеньевич (*главный редактор*) – кандидат биологических наук, доцент, директор Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь

Мойсеёнок Андрей Георгиевич (*заместитель главного редактора*) – член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь

Павлюковец Анастасия Юрьевна (*ответственный секретарь*) – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь

Гнедько Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, заместитель академика-секретаря Отделения медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Державец Лилия Александровна – доктор биологических наук, профессор, заведующий клинико-диагностической лабораторией Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минская область, Беларусь

Заводник Илья Борисович – доктор биологических наук, профессор, профессор Гродненского государственного университета имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

Ильич Татьяна Викторовна – кандидат биологических наук, доцент, заместитель декана по научной работе факультета экологии и биологии УО «Гродненский государственный медицинский университет им. Я. Купалы», Гродно, Беларусь

Канунникова Нина Павловна – доктор биологических наук, профессор, профессор Гродненского государственного университета имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

Кильчевский Александр Владимирович – академик Национальной академии наук Беларуси, доктор биологических наук, профессор, заместитель Председателя Президиума Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Костюк Светлана Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Курбат Михаил Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, проректор по научной работе УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Макарчиков Александр Федорович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой Гродненского государственного аграрного университета имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

Надольник Лилия Ивановна – доктор биологических наук, доцент, заведующий отделом Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь

Нефедов Леонид Иванович – доктор медицинских наук, профессор, профессор Гродненского государственного университета имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

Резяпкин Виктор Ильич – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии УО «Гродненский государственный медицинский университет им. Я. Купалы», Гродно, Беларусь

Хрусталёв Владислав Викторович – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Чумак Анатолий Георгиевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Aleh Y. Kuzniatsou (*Editor-in-Chief*) – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Director of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

Andrey G. Moiseenok (*Associate Editor-in-Chief*) – Correspondent member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Department of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

Anastasiaya Y. Pauliukavets (*Executive Editor*) – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

Tatyana V. Gnedko – D. Sc. (Medicine), Deputy Academic Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Liliya A. Derzhavets – D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory of N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk District, Belarus

Ilya B. Zavodnik – D. Sc. (Biology), Professor, Professor of the Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

Tatsiana V. Ilyich – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Deputy Dean for Research, Faculty of Ecology and Biology, of the Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

Nina P. Kanunnikava – D. Sc. (Biology), Professor, Professor of the Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

Alexander V. Kilchevskiy – Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Biology), Professor, Deputy Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Svetlana A. Kostiuk – D. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Mikhail N. Kurbat – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Vice-rector for research, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Alexander F. Makarchikov – D. Sc. (Biology), Associate Professor, Head of the Department of the Grodno State Agrarian University, Grodno, Belarus

Liliya I. Nadolnik – D. Sc. (Biology), Associate Professor, Head of the Department of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

Leonid I. Nefedov – D. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

Rezyapkin Viktor Ilyich – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry, Yanka. Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

Vladislav V. Khrustalev – D. Sc. (Biology), Associate Professor, Head of the Department of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Anatoly G. Chumak – D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Department of the Belarusian State University, Minsk, Belarus

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ

Приветствие участникам
V Белорусского биохимического конгресса

Уважаемые участники конгресса, коллеги!

Молекулярная биология, биохимия и химия природных соединений составляют основу современного естествознания. Научные исследования и разработки в этой сфере отнесены к разряду приоритетных направлений научно-технической деятельности Республики Беларусь.

Новые знания в области молекулярной биологии позволили сформировать перспективные векторы развития, включая генетическую инженерию, современные биотехнологии, определяющие уровень мировой экономики и возможности улучшения здоровья населения путем внедрения в практику персонифицированной медицины для сохранения качества жизни и трудоспособности пациентов.

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси является уважаемым научно-исследовательским учреждением страны, проводящим фундаментальные и прикладные исследования в области биохимии, молекулярной биологии и патогенеза заболеваний человека.

Научные прорывы в этой сфере возможны только при условии постоянного профессионального общения, обмена мнениями и ознакомления с передовыми практиками, которые успешно тестируется и внедряются в разных странах мира.

Именно такой авторитетной площадкой для интенсивного многостороннего, междисциплинарного диалога станет V Белорусский биохимический конгресс «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии».

Надеюсь на широкое представление учеными новых результатов научных исследований в области биохимии по изучению молекулярных механизмов возникновения и развития патологических состояний в организме человека для создания оригинальных биологически активных соединений, современных методов диагностики и профилактики заболеваний.

Желаю всем участникам Конгресса плодотворной работы, крепкого здоровья, конструктивных дискуссий и новых творческих успехов!

Председатель Президиума
Национальной академии наук Беларуси В.С. Караник

21 мая 2026 года

СТАТЬИ

УДК 616.132.2-004.6-091.8:576.32/.36

РОЛЬ АПОПТОЗА ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК И МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МАТРИКСА В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Т. Э. Владимирская, И. Э. Адзерихо

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Острый коронарный синдром и внезапная сердечная смерть остаются ведущими причинами летальности во всем мире, несмотря на совершенствование методов реваскуляризации и медикаментозной терапии. Патоморфологической основой большинства фатальных исходов ишемической болезни сердца (ИБС) является не прогрессирующее стенозирование просвета сосуда, а внезапная дестабилизация атеросклеротической бляшки с последующим разрывом фиброзной покрышки и окклюзирующим тромбозом.

Цель. Оценить роль апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК) в дестабилизации атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца на основе сопоставления гистологических данных и уровней маркеров ремоделирования матрикса в крови.

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 37 лиц без кардиоваскулярной патологии. В сыворотке крови методом ИФА определяли MMP-9, PAI-1, ICAM-1 и TGF-β1. Аутопсийный материал включал 63 умерших, исследовано 128 сегментов коронарных артерий. Проведены морфологическое типирование бляшек, ИГХ-анализ экспрессии биомаркеров и TUNEL-окрашивание с верификацией ГМК по α-SMA и кальпонину.

Результаты. В крови при ОИМ повышены MMP-9 ($p < 0{,}0001$) и TGF-β1 ($p < 0{,}001$), снижены PAI-1 ($p < 0{,}05$) и ICAM-1 ($p < 0{,}001$). В нестабильных бляшках увеличена экспрессия MMP-9 ($p < 0{,}001$), PAI-1 ($p < 0{,}01$), TGF-β1 ($p < 0{,}05$) и снижена ICAM-1 ($p < 0{,}05$). Апоптотический индекс ГМК в интиме нестабильных бляшек выше, чем в стабильных (13,9±5,4 % против 9,3±0,8 %, $p < 0{,}001$).

Заключение. Дестабилизация бляшки ассоциирована с апоптозом ГМК покрышки, локальной гиперэкспрессией MMP-9 и парадоксальным снижением циркулирующего PAI-1 при его высоком содержании в ткани.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, острый инфаркт миокарда, апоптоз гладкомышечных клеток, MMP-9, PAI-1, TGF-β1, ICAM-1

Введение

Острый коронарный синдром и внезапная сердечная смерть остаются ведущими причинами летальности во всем мире, несмотря на совершенствование методов реваскуляризации и медикаментозной терапии. Патоморфологической основой большинства фатальных исходов ишемической болезни сердца (ИБС) является не прогрессирующее стенозирование просвета сосуда, а внезапная дестабилизация атеросклеротической бляшки с последующим разрывом фиброзной покрышки и окклюзирующим тромбозом [1].

Ключевую роль в поддержании стабильности фиброзной покрышки бляшки играют гладкомышечные клетки (ГМК) интимы, которые синтезируют компоненты внеклеточного матрикса. В последние десятилетия активно обсуждается гипотеза о том, что триггером дестабилизации бляшки является апоптоз ГМК [2,3]. Снижение клеточной плотности в фиброзной покрышке ведет к потере механической прочности сосудистой стенки, однако точные молекулярные механизмы, связывающие апоптотическую гибель клеток с системным воспалительным ответом и локальным протеолизом, изучены недостаточно. Особый интерес представляет баланс между процессами разрушения и синтеза межклеточного вещества. Матриксные металлопротеиназы, в частности MMP-9, рассматриваются как основные эффекторы деградации коллагена в области плеча бляшки [4]. Одновременно с этим активируются профибротические и противовоспалительные механизмы, опосредованные трансформирующим фактором роста бета-1 (TGF-β1) и ингибитором активатора плазминогена (PAI-1), которые теоретически должны стабилизировать бляшку [5, 6]. Также неясна динамика экспрессии молекул адгезии (таких как ICAM-1) в контексте перехода атеросклеротического поражения из хронической «немой» стадии в острую.

Цель исследования. Оценить роль апоптоза гладкомышечных клеток сосудистой стенки в механизмах дестабилизации атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца на основе сопоставления гистологических данных аутопсии коронарных артерий и уровней маркеров воспаления, фиброза и ремоделирования внеклеточного матрикса (MMP-9, PAI-1, ICAM-1, TGF-β1) в периферической крови пациентов с ОИМ.

Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом УО БГМУ. Все включенные пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Исследуемую группу составили 80 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, госпитализированных в инфарктное отделение 10-й ГКБ г. Минска. Из них мужчин- 61, возраст мужчин 58 (52; 66), женщин – 19, возраст женщин 64 (58; 71). У пациентов проводилось взятие образцов крови (n = 80) при поступлении в стационар. Контрольную группу составили 37 человек без кардиоваскулярной патологии: 15 мужчин, средний возраст 53 (37; 64), 22 женщины, средний возраст 47 (38; 59).

На основании протоколов патологоанатомического исследования и в соответствии с патологоанатомическим диагнозом были отобраны умершие с острой ИБС: острой ишемической дистрофией миокарда и инфарктом миокарда (n = 63). Из них мужчин- 45, женщин – 18. Средний возраст мужчин 64 (58; 66), средний возраст женщин 68 (62; 71). Вскрытие и забор аутопсийного материала осуществлялся на базах УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» и УЗ «Минское областное патологоанатомическое бюро».

Для лабораторных исследований проводили взятие крови (с целью получения сыворотки) утром натощак, путем венепункции локтевой вены, в количестве 5 мл в соответствии с положениями приложения к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.11.2015 № 1123 «Об утверждении Инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований»

Исследование сыворотки крови в подавляющем большинстве случаев выполнялось сразу после ее получения. В случае выполнения отсроченных исследований биологический материал хранился в специальных пробирках в рефрижераторе (t = –70 ºС).

Для исследования изменений содержания в крови уровней биомаркеров использовали наборы Human MMP-9 Elisa Kit (Invitrogen, США), Human PAI-1 Elisa Kit (Invitrogen, США), Human TGF-β1 Elisa Kit (R&D systems, США), ELISA Kit Humans ICAM (EIAab, КНР).

Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном анализаторе SIRIO S SEAC (Италия).

Аутопсийные образцы коронарных артерий (КА) фиксировали в 10% нейтральном формалине, после стандартной гистотехнической проводки заливали в парафин. Из каждого парафинового

блока изготавливали серийные срезы. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии. На микропрепаратах, окрашенных по Массону, тип атеросклеротического поражения определяли в соответствии с модифицированной классификацией Американской кардиологической ассоциации (AHA) по Virmani et al. [7].

Для выявления апоптоза клеток коронарной артерии использовали набор TUNEL In Situ Apoptosis Kit (Wuhan Elabscience Biotech. Incorp. Comp., Китай). Детекция апоптоза TUNEL – окрашиванием проводилась на срезах КА в участках интимы/покрышки бляшки и медии в стабильных и нестабильных атероматозных бляшках. TUNEL-позитивные клетки верифицировали как ГМК при позитивном окрашивании на α-SMA и кальпонин на серийных срезах. Для количественной оценки апоптоза в каждом микропрепарате проводили подсчёт TUNEL-позитивных клеток в 10 случайно выбранных полях зрения при увеличении ×400. Для каждого поля зрения рассчитывали апоптотический индекс (АИ) как отношение количества TUNEL-позитивных клеток к общему количеству клеток, выраженное в процентах. Для дальнейшего анализа использовали среднее значение АИ, рассчитанное по 10 полям зрения для каждого сегмента.

Иммуногистохимическое (ИГХ) типирование ГМК проводили с помощью антител к α-ГМА и кальпонину (R&D systems, США). Количественную оценку экспрессии моноклональных антител TGF-β1 (Thermo Fisher Scientific,США), PAI – 1 (Abcam, США), ICAM-1 (Abcam, США), MMP-9 (Abcam, США) выполняли на ИГХ окрашенных микропрепаратах КА с использованием алгоритма «positive pixel count» и программного обеспечения для просмотра слайдов Aperio Image Scope 12.4.6 (Leica Microsystems, Германия). В дальнейшем рассчитывался показатель экспрессии (ПЭ) исследуемых маркеров как отношение числа позитивных пикселей к общему числу пикселей, выраженное в процентах.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 10.0», «SPSS Statistics v.22». Для лабораторных данных различия между группами оценивали, используя *U*-тест Манна–Уитни для независимых выборок. Отличные от нормального распределения результаты описывали в виде медианы (Me), интервала между верхним и нижним квартилями (Q1; Q3). Для учета иерархической структуры иммуногистохимических данных (множественные сегменты коронарных артерий от одного умершего) использовали линейные смешанные модели (LMM) для количественных параметров. Результаты представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ сыворотки крови пациентов с ОИМ при поступлении в стационар выявил существенные отклонения в содержании ключевых биомаркеров обмена внеклеточного матрикса и воспаления по сравнению с группой контроля. Сравнительная характеристика лабораторных показателей представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика уровней биомаркеров в крови группы контроля и пациентов с ОИМ (Me (Q1; Q3))

Table 1 – Comparative characteristics of serum biomarker levels in healthy individuals and patients with acute coronary syndrome (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группы		*p*-value
	ОИМ	Контроль	
MMP-9 (нг/мл)	215 (184,5; 296,5)	104,1 (85,0; 121,1)	<0,0001
PAI-1 (пг/мл)	4088,3 (2413,3; 5140,0)	5078,3 (4120,0; 6110,0)	<0,05
ICAM-1 (пг/мл)	395 (227,5; 575,0)	830,8 (655,8; 1097,5)	<0,001
Tgf-β1 (нг/мл)	98,3 (91,7; 102,3)	15,1 (12,4; 36,8)	<0,001

Наиболее выраженные изменения отмечались в отношении матриксной металлопротеиназы-9 и трансформирующего фактора роста бета-1. Уровень MMP-9 в группе ОИМ превышал контрольные значения более чем в два раза ($p < 0{,}0001$), что указывает на системную активацию протеолитических процессов, сопутствующую дестабилизации атеросклеротической бляшки и некрозу миокарда. Концентрация TGF-β1 у пациентов с ОИМ возрастала в 6,5 раз относительно контроля ($p < 0{,}001$), достигая значений 98,3 (91,7; 102,3) нг/мл. Противоположная динамика отмечена для ингибитора активатора плазминогена-1 и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1. Концентрация PAI-1 в группе ОИМ была достоверно ниже контрольных значений ($p < 0{,}05$), а содержание ICAM-1 снижалось более чем вдвое ($p < 0{,}001$).

Как показано на рисунке 1, для MMP-9 характерен значительный разброс значений в группе ОИМ, что, вероятно, отражает гетерогенность пациентов по срокам от начала болевого синдрома и объему поражения миокарда. В то же время распределение значений TGF-β1 в группе ОИМ смещено в область высоких концентраций с минимальным перекрытием квартильных интервалов с контрольной группой, что подчеркивает высокую диагностическую значимость данного маркера.

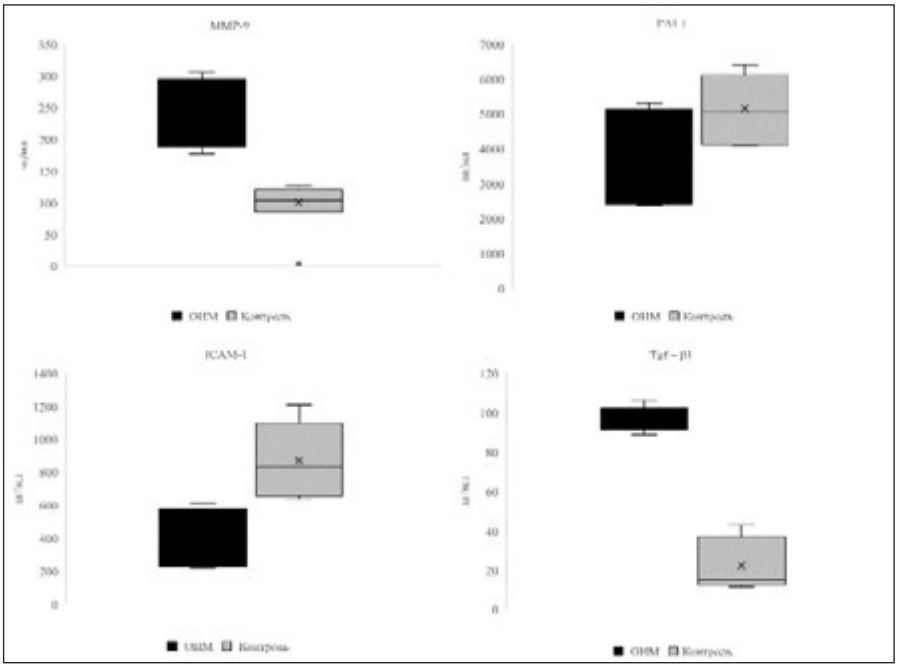

Рисунок 1 – Диаграммы размаха уровней MMP-9, PAI-1, ICAM-1 и TGF-β1 в сыворотке крови пациентов с острым инфарктом миокарда и контрольной группы. Представлены медиана, интерквартильный размах (Q1–Q3), минимальные и максимальные значения

Figure 1 – Box-plot diagrams of serum MMP-9, PAI-1, ICAM-1, and TGF-β1 levels in patients with acute myocardial infarction and the control group. Data are presented as median, interquartile range (Q1–Q3), minimum, and maximum values

Сводные данные, отражающие направленность изменений на системном (изменения содержания биомаркеров в сыворотке крови) и локальном (данные количественного иммуногистохимического анализа экспрессии тех же биомаркеров непосредственно в ткани коронарных артерий, полученной при аутопсии умерших с ИБС) уровнях, обобщены в таблице 2.

Если для MMP-9 и TGF-β1 наблюдалось однонаправленное повышение концентрации как в крови, так и в ткани нестабильной бляшки, то показатели уровня PAI-1 оказались разнонаправленными: снижение уровня биомаркера в системном кровотоке на фоне статистически значимого ($p < 0{,}01$) роста локальной экспрессии PAI-1 в нестабильных атеросклеротических поражениях. Это, вероятно, объясняется активным потреблением и депонированием циркулирующего PAI-1 в

зоне тромбоза и поврежденной сосудистой стенки при одновременной стимуляции его локального синтеза под действием высоких концентраций TGF-β1. Уровень ICAM-1был снижен как в крови пациентов с ОИМ по сравнению с контролем, так и в ткани нестабильной атеросклеротической бляшки.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика системного и локального профиля биомаркеров при ОИМ/нестабильной бляшке

Table 2 – Comparative characteristics of systemic and local biomarker profiles in AMI/unstable plaque

Биомаркер	Уровень в крови (ОИМ vs Контроль)	Экспрессия в ткани (Нестабильная vs Стабильная бляшка)
MMP-9	↑↑↑ Резкое повышение	↑↑ Повышение
TGF-β1	↑↑↑ Резкое повышение	↑ Повышение
PAI-1	↓ Снижение	↑ Повышение
ICAM-1	↓ Снижение	↓ Снижение

Для детального изучения вклада локальных биомаркеров в дестабилизацию бляшки был проведен количественный анализ экспрессии MMP-9, PAI-1, ICAM-1 и TGF-β1 в 128 сегментах коронарных артерий с верифицированными атеросклеротическими бляшками. В зависимости от морфологической картины (толщина фиброзной покрышки, наличие разрыва и тромбоза) все бляшки были стратифицированы на стабильные (n = 58) и нестабильные (n = 70) [7]. Результаты сравнительного иммуногистохимического анализа представлены на рисунке 2.

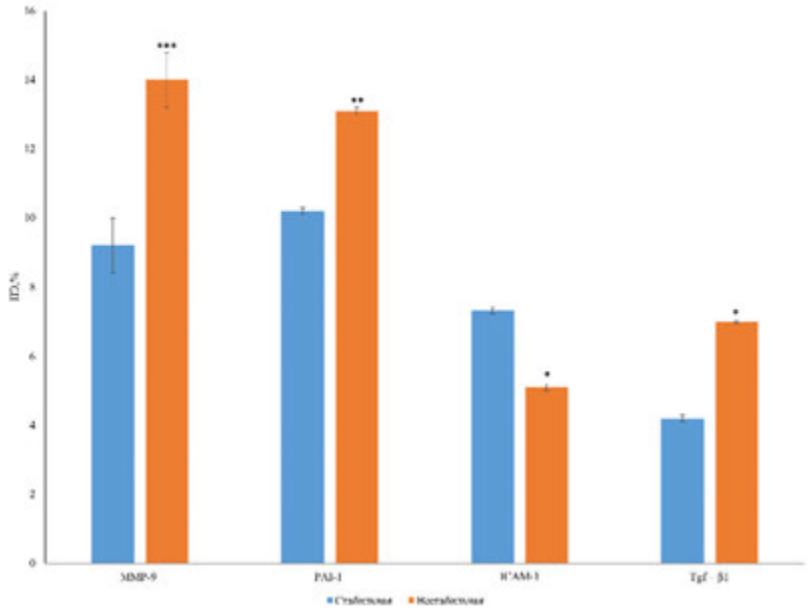

Рисунок 2 – Экспрессия MMP-9, PAI-1, ICAM-1 и TGF-β1 в коронарных артериях при стабильных (n = 58) и нестабильных (n = 70) атеросклеротических бляшках. Данные представлены как среднее значение показателя экспрессии (ПЭ, %) ± стандартное отклонение (SD).
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению со стабильными бляшками

Figure 2 – Expression of MMP-9, PAI-1, ICAM-1, and TGF-β1 in coronary arteries with stable (n = 58) and unstable (n = 70) atherosclerotic plaques. Data are presented as mean expression score (ES, %) ± standard deviation (SD). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared to stable plaques

Как показано на рисунке 2, экспрессия MMP-9 в нестабильных бляшках была значимо выше, чем в стабильных (14,0±1,8 % против 9,2±0,8 %, $p < 0,001$). Это свидетельствует об активации про-

теолиза, ответственного за истончение и последующий разрыв фиброзной покрышки бляшки. Экспрессия TGF-β1 также была достоверно повышена в нестабильных бляшках (7,0±0,06 % против 4,18±0,09 %, $p < 0,05$). Несмотря на традиционное представление TGF-β1 как фактора стабилизации за счет стимуляции синтеза коллагена ГМК, в настоящем исследовании его высокий уровень ассоциирован именно с нестабильным фенотипом поражения. Локальная гиперэкспрессия PAI-1 в нестабильных бляшках (13,1±0,4 % против 10,2±0,1 %, $p < 0,01$), возможно, отражает компенсаторную реакцию сосудистой стенки на высокие уровни MMP-9 и TGF-β1 и может рассматриваться, как фактор, ограничивающий избыточный протеолиз. Статистически значимое снижение экспрессии ICAM-1 в нестабильных бляшках (5,1±0,09 % против 7,3±0,1 % в стабильных, $p < 0,05$) соответствовало снижению растворимой формы ICAM-1 в крови. Так как ICAM-1 экспрессируется преимущественно на мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток, гибель клеток с данным антигеном в нестабильной бляшке, характеризующейся массивным апоптозом ГМК интимы и дисфункцией эндотелия, закономерно будет приводить к снижению экспрессии ICAM-1.

Идентификация ГМК среди TUNEL-позитивных клеток проводилась путем сопоставления с серийными срезами, окрашенными антителами к α-SMA и кальпонину, а также с учетом характерной морфологии клеток. В интиме нестабильных бляшек наблюдалось статистически высоко значимое увеличение апоптотического индекса ГМК по сравнению со стабильными поражениями (13,9 ± 1,4 % против 9,3 ± 0,8 %, $p < 0,001$, рисунок 3).

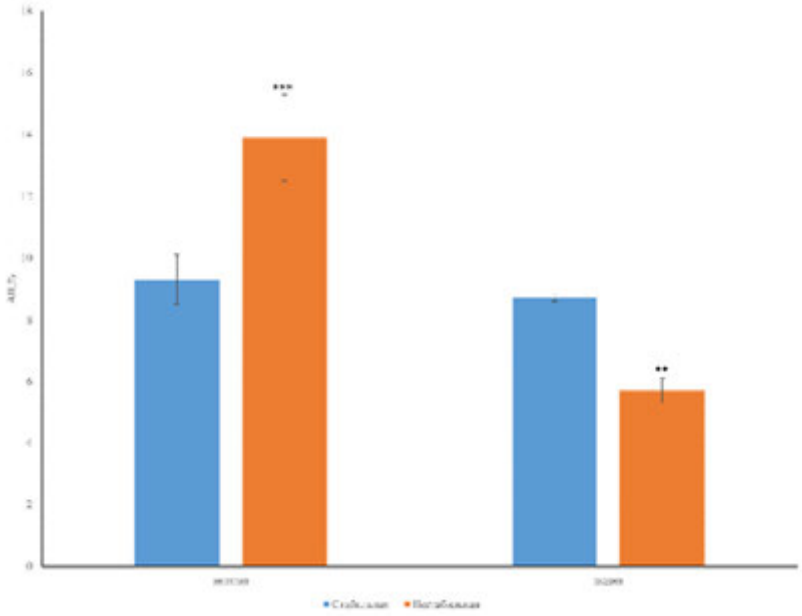

Рисунок 3 – Апоптотический индекс (АИ) гладкомышечных клеток в интиме и медии коронарных артерий при стабильных ($n = 58$) и нестабильных ($n = 70$) атеросклеротических бляшках. Данные представлены как среднее значение АИ (%) ± стандартное отклонение (SD).
** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению со стабильными бляшками

Figure 3 – Apoptotic index (AI) of smooth muscle cells in the intima and media of coronary arteries with stable ($n = 58$) and unstable ($n = 70$) atherosclerotic plaques. Data are presented as mean AI (%) ± standard deviation (SD). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ compared to stable plaques

Апоптоз ГМК в интиме атеросклеротической бляшки может являться центральным звеном в патогенезе ее дестабилизации. Программируемая гибель ГМК как источника синтеза прочного коллагена, снижает механическую прочность барьера между кровотоком и тромбогенным липидным ядром. Снижение количества ГМК в сочетании с высокой активностью MMP-9 создает условия, при которых даже незначительное повышение внутрисосудистого давления или локальный

спазм могут привести к разрыву покрышки и окклюзирующему тромбозу [8]. Примечательно, что в медии сосудистой стенки наблюдалась обратная картина: апоптотический индекс ГМК в нестабильных бляшках был достоверно ниже, чем в стабильных (5,7±0,4 % против 8,7±0,1 %, $p < 0,01$). Возможно, данный факт отражает перераспределение пула ГМК в процессе атерогенеза. При формировании стабильной фиброзной бляшки медия под ней испытывает хроническую механическую нагрузку и постепенно атрофируется, что сопровождается апоптозом значительной части ГМК. При быстром прогрессировании нестабильной бляшки гибель клеток происходит непосредственно в зоне повреждения – в интимальной покрышке, в то время как ГМК медии при нестабильной бляшке могут сохранять резистентность к апоптозу. активировать антиапоптотические сигнальные пути в ответ на воспалительный стресс, исходящий от интимы.

Молекулярной основой выявленных изменений могут служить два взаимосвязанных сигнальных механизма. Гибель гладкомышечных клеток запускает сигнальный белок NF-κB, усиливающий синтез протеазы MMP-9, и одновременно активирует защитный путь TGF-β/Smad, стимулирующий синтез PAI-1 [9–11]. Однако в условиях массивного апоптоза и высокой протеолитической активности этот защитный ответ не может предотвратить истончение и разрыв фиброзной покрышки бляшки.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что дестабилизация атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца сопровождается сложным дисбалансом механизмов ремоделирования внеклеточного матрикса, проявляющимся как на системном, так и на локальном тканевом уровнях. Ключевым гистологическим событием является избирательный апоптоз гладкомышечных клеток интимы (фиброзной покрышки), индекс которого в нестабильных бляшках статистически значимо превышает АИ в стабильных поражениях (13,9±1,4 % против 9,3±0,8 %, $p < 0,001$). Гибель ГМК, являющихся основным источником синтеза коллагена, происходит на фоне локальной тканевой гиперэкспрессии MMP-9, что создает условия для протеолитической деградации матрикса и критического снижения механической прочности покрышки.

Выявлены парадоксальные изменения профиля PAI-1: снижение его концентрации в периферической крови при повышении тканевой экспрессии в нестабильных бляшках, что может объясняться активным потреблением и депонированием ингибитора в зоне тромбоза и компенсаторной стимуляцией его локального синтеза под действием TGF-β1. Снижение экспрессии ICAM-1 как в крови, так и в ткани нестабильной бляшки возможно, связано с клеточным истощением фиброзной покрышки вследствие апоптоза ГМК и дисфункции эндотелия.

Полученные данные углубляют понимание патофизиологических механизмов перехода атеросклеротического поражения из хронической стабильной фазы в острую и подчеркивают необходимость комплексной оценки системных и локальных маркеров для стратификации риска развития острого коронарного синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Pathophysiology of coronary artery disease / H. Jinnouchi, A. Schwartz, A. Sakamoto [et al.] //Vessel based imaging techniques: diagnosis, treatment, and prevention. – Cham: Springer International Publishing, 2019. – P. 211–227.
2. Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies / C. Silvestre-Roig, M. P. de Winther, C. Weber [et al.] //Circulation research. – 2014. – Vol. 114, N1. – P. 214–226.
3. Yurdagul, Jr. A. Crosstalk between macrophages and vascular smooth muscle cells in atherosclerotic plaque stability / Jr. A. Yurdagul //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2022. – Vol. 42, N 4. – P. 372–380.
4. The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability / T. Li, X. Li, Y. Feng [et al.] //Mediators of inflammation. – 2020. – Vol. 2020, N1. – P. 38–72.
5. TGF-β1 Is Associated with Left Ventricular Dysfunction / B. Rakoczy, L. Kiczak, A. Tomaszek [et al.] // Current Issues in Molecular Biology. – 2025. – Vol. 47, N10. – P. 800.

6. Khoddam, A. Role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in age-related cardiovascular pathophysiology / A. Khoddam, D. Vaughan, L. Wilsbacher // J. Cardiovasc. Aging. – 2025. – Vol. 5. – P. 1–8.
7. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, F. D. Kolodgie, A. P. Burke [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2000. – Vol. 20, N 5. – P. 1262–1275.
8. Harman, J. The role of smooth muscle cells in plaque stability: Therapeutic targeting potential / J. L. Harman, H. F. Jørgensen //British journal of pharmacology. – 2019. – Vol. 176, N19. – P. 3741–3753.
9. NF-κB, A potential therapeutic target in cardiovascular diseases / W. C. C. Cheng, G. Liu [et al.] // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2023. – Vol. 37, N3. – P. 571–584.
10. The role of TGF-β signaling in saphenous vein graft failure after peripheral arterial disease bypass surgery / C. He, W. Lv, Y. Liu [et al.] //International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 12. – P. 10–38.
11. Inflammaging and senescence-driven extracellular matrix remodeling in age-associated cardiovascular disease / E. Młynarska, K. Semen, V. Kravets [et al.] //Biomolecules. – 2025. – Vol. 15, N 10. – P. 14–52.

References

1 Jinnouchi H, Schwartz A, Sakamoto A, Sato Y, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Kolodgie FD, Virmani R, Finn AV. Pathophysiology of coronary artery disease. Vessel based imaging techniques: diagnosis, treatment, and prevention. *Cham: Springer International Publishing*. 2019. P. 211–227.
2 Silvestre-Roig C, de Winther MP, Weber C, Daemen MJ, Lutgens E, Soehnlein O. Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies. *Circulation research.* 2014;114(1):214-226. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302355
3 Yurdagul A Jr. Crosstalk between macrophages and vascular smooth muscle cells in atherosclerotic plaque stability. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2022;42(4):372-380. doi:10.1161/ATVBAHA.121.316465
4 Li T, Li X, Feng Y, Dong G, Wang Y, Yang J. The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability. *Mediators of inflammation.* 2020;2020:3872367. doi:10.1155/2020/3872367
5 Rakoczy B, Kiczak L, Tomaszek A, Bania J, Skorupski M, Paslawska U, Noszczyk-Nowak A. TGF-β1 Is Associated with Left Ventricular Dysfunction. *Current issues in molecular biology.* 2025;47(10):800. doi:10.3390/cimb47100800
6 Khoddam A, Vaughan D, Wilsbacher L. Role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in age-related cardiovascular pathophysiology. *J Cardiovasc Aging.* 2025;5(8). doi:10.20517/jca.2025.08
7 Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(5):1262-1275. doi:10.1161/01.ATV.20.5.1262
8 Harman JL, Jørgensen HF. The role of smooth muscle cells in plaque stability: Therapeutic targeting potential. *British journal of pharmacology.* 2019;176(19):3741-3753. doi:10.1111/bph.14769
9 Cheng W, Cui C, Liu G, Ye C, Shao F, Bagchi A, Mehta JL, Wang X. NF-κB, A potential therapeutic target in cardiovascular diseases. *Cardiovascular drugs and therapy.* 2023;37(3):571-584. doi:10.1007/s10557-022-07342-8
10 He C, Lv W, Liu Y, Wang Y, Xu G, Zhang L, Yang J. The role of TGF-β signaling in saphenous vein graft failure after peripheral arterial disease bypass surgery. *International journal of molecular sciences.* 2023;24(12):10381. doi:10.3390/ijms241210381
11 Młynarska E, Semen K, Kravets V, Kukharuk O, Yatsenko T, Bilyk D, Ostapchenko L. Inflammaging and senescence-driven extracellular matrix remodeling in age-associated cardiovascular disease. *Biomolecules.* 2025;15(10):1452. doi:10.3390/biom15101452

ROLE OF SMOOTH MUSCLE CELL APOPTOSIS AND MATRIX REMODELING MARKERS IN ATHEROSCLEROTIC PLAQUE DESTABILIZATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

T. E. Vladimirskaya, I. E. Adzerikho

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Background. Acute coronary syndrome and sudden cardiac death remain the leading causes of mortality worldwide, despite improvements in revascularization techniques and drug therapy. The pathological basis for most

fatal outcomes from coronary artery disease (CAD) is not progressive stenosis of the vessel lumen, but rather sudden destabilization of the atherosclerotic plaque followed by rupture of the fibrous cap and occlusive thrombosis.

Objective. To evaluate the role of smooth muscle cell (SMC) apoptosis in atherosclerotic plaque destabilization in patients with coronary artery disease by comparing histological data and blood levels of matrix remodeling markers.

Materials and methods. 80 patients with acute myocardial infarction (AMI) and 37 individuals without cardiovascular pathology were examined. Serum levels of MMP-9, PAI-1, ICAM-1, and TGF-β1 were measured by ELISA. Autopsy material from 63 deceased individuals included 128 coronary artery segments. Morphological plaque typing, immunohistochemical analysis of biomarker expression, and TUNEL staining with SMC verification by α-SMA and calponin were performed.

Results. In AMI patients, blood levels of MMP-9 ($p < 0.0001$) and TGF-β1 ($p < 0.001$) were elevated, while PAI-1 ($p < 0.05$) and ICAM-1 ($p < 0.001$) were reduced compared to controls. In unstable plaques, increased expression of MMP-9 ($p < 0.001$), PAI-1 ($p < 0.01$), TGF-β1 ($p < 0.05$) and decreased expression of ICAM-1 ($p < 0.05$) were observed. The apoptotic index of SMCs in the intima of unstable plaques was higher than in stable plaques (13.9±5.4 % vs. 9.3±0.8 %, $p < 0.001$).

Conclusion. Plaque destabilization is associated with SMC apoptosis in the fibrous cap, local tissue overexpression of MMP-9, and a paradoxical decrease in circulating PAI-1 despite its high tissue content.

Keywords: atherosclerotic plaque, acute myocardial infarction, smooth muscle cell apoptosis, MMP-9, PAI-1, TGF-β1, ICAM-1

УДК 57.04+577.15

НЕКОТОРЫЕ ПРОБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ *LACTOBACILLUS HELVETICUS*

И. И. Гапонова, В. А. Щетко, Л. В. Романова, О. В. Макаревич
Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Исследование пробиотических свойств молочнокислых бактерий, таких как ферментативная и антиоксидантная активность, способность к адгезии представляет большой научный интерес и имеет практическое значение.

Цель исследования. Изучить пробиотические свойства молочнокислых бактерий *Lactobacillus helveticus* БИМ В-461 Г.

Материалы и методы. Объектом исследования служил штамм молочнокислых бактерий *Lactobacillus helveticus* БИМ В-461 Г. В работе использовали микробиологические и биохимические методы исследования, включая определение ферментативной и антиоксидантной активности, адгезивных свойств.

Результаты. При изучении ферментативной активности показано, что наибольшее количество β-галактозидаз и протеолитических ферментов находится в клеточной стенке бактерий и во внутриклеточном пространстве. Высокий адгезивный эффект культуры *Lactobacillus helveticus* отмечался на питательной среде с сухим обезжиренным молоком через 24 часа культивирования. Адгезия микроорганизмов происходит за счет действия полисахаридов. Отмечено, что штамм обладает антиоксидантной активностью и способен снижать окислительный стресс, вызываемый свободными радикалами.

Выводы. Культура *Lactobacillus helveticus* БИМ В-461 Г обладает такими пробиотическими свойствами как ферментативная и антиоксидантная активность, а также характеризуется высокой способностью к адгезии.

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, ферментативная, адгезивная, антиоксидантная активность.

Введение

Молочнокислые бактерии (далее МКБ) обладают широким спектром пробиотических свойств. Они участвуют в ферментации сложных белков и углеводов, увеличивая, таким образом, биодоступность питательных веществ, обладают антиоксидантными и другими полезными характеристиками.

Ферментативная активность играет ключевую роль в процессах жизнедеятельности бактерий, таким образом они получают энергию и питательные вещества.

Протеолитическая активность МКБ связана с их способностью гидролизовать белки до пептидов и аминокислот при помощи специфических внеклеточных и ассоциированных с клеточной оболочкой протеиназ, а также пептидаз и специфических транспортных белков [1]. Пептиды и аминокислоты служат источниками азота и участвуют в метаболизме бактерий. Основным источником белков для МКБ являются казеины – белки молока.

Другим важным технологическим свойством МКБ является способность расщеплять сложные углеводы до усвояемых организмом форм с помощью гликозид-гидролитических ферментов. Так, благодаря наличию фермента β-галактозидазы, МКБ участвуют в гидролизе лактозы, что особенно важно при получении диетических безлактозных молочных продуктов; α-галактозидазная активность МКБ обеспечивает утилизацию неперевариваемых в кишечнике олигосахаридов, которые могут вызывать газообразование и кишечные расстройства [2].

Важным свойством пробиотической культуры является ее способность прикрепляться к поверхности слизистых оболочек. Таким образом они могут колонизировать субстраты и блокировать рецепторы для адгезии патогенными микроорганизмами. Адгезия молочнокислых микроорганизмов происходит при помощи полисахаридов, липидов, ферментов, углеводов, мембраносвязанных рецепторов и нуклеиновых кислот. Синтез полисахаридов молочнокислыми бактериями играет ключевую роль в их способности к адгезии. Полисахариды способствуют прикреплению бактерий к различным поверхностям за счет гидрофильных или гидрофобных взаимодействий с субстратом, а также за счет создания биопленок [3]. Некоторые ученые рассматривают биопленки молочнокислых бактерий как метод борьбы с патогенами, так как они формируют физический барьер, предотвращающий колонизацию поверхностей другими микроорганизмами.

Окислительный метаболизм является естественным явлением в живых организмах. Он связан с рядом жизненно важных функций, а также производством энергии. Однако, в результате этих процессов образуется избыток активных форм кислорода: супероксид анион, гидроксильный радикал, синглетный кислород и др. Нарушение баланса активных форм кислорода и антиоксидантной системы организма приводит к оксидативному стрессу. Длительный стресс способствует патологическим эффектам: повреждает ДНК, белки, активирует воспаления, вызывает множество заболеваний, включая рак [4].

В последнее десятилетие активно изучается использование пробиотических пищевых добавок в качестве антиоксидантов вместо или в дополнение к синтетическим препаратам [5]. Известно, что синтетические средства могут быть ответственными за повреждения внутренних органов. В то же время, пробиотичекие микроорганизмы являются природными, безопасными источниками антиоксидантов. Они вырабатывают антиоксидантные ферменты, глутатион, витамины, которые способны снижать оксидативный стресс, вызываемый активными формами кислорода [6]. Исследования показывают, что культуральная жидкость и бесклеточный супернатант бактерий *Lactobacillus helveticus* DC6 обладают свободнорадикальной активностью и поглощают гидроксильные радикалы [4], внутриклеточный экстракт, полученный из *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* нейтрализует свободные радикалы [7].

Таким образом, анализ физиолого-биохимических особенностей молочнокислых бактерий представляет большой научный интерес и имеет практическое значение.

Цель исследования. Изучение пробиотических свойств молочнокислых бактерий *Lactobacillus helveticus* БИМ В-461 Г.

Материалы и методы

Объектом исследования был штамм молочнокислых бактерий *Lactobacillus helveticus* БИМ В-461 Г.

В работе использовались питательные среды следующего состава (%):

1) модифицированная капустная: капустный отвар – 20; пептон – 1,0; дрожжевой экстракт – 2,0; гидроортофосфат калия – 0,2; аммоний лимоннокислый – 0,2; лактоза – 2,0; натрий уксуснокислый – 0,5; магний сернокислый – 0,02; pH 6,8–7,0;

2) на основе сухого обезжиренного молока (СОМ) – 9; pH 6,8–7,0.

В работе использовали культуральную жидкость, супернатант, биомассу, внутриклеточный экстракт, клеточные стенки бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г.

Общий белок определяли по методу Bradford [8].

Протеолитическую активность определяли:

1. Методом лунок в агаре [9] – по зонам гидролиза при инкубировании бактериальных образцов при температуре 30 °С и 37 °С на плотных питательных средах следующего состава (%): СОМ – 1,0; казеин – 1,0; казеинат натрия – 1,0. Зону гидролиза определяли через 24, 48 и 72 часа инкубирования.

2. По методу Kunitz [10] в модификации, принцип которого заключается в измерении количества продуктов бактериального протеолиза, не осажденных трихлоруксусной кислотой. За 1 ед. активности принимали количество фермента, соответствующее приросту OD (оптическая плотность) реакционной среды на 0,01 при длине волны 280 нм.

Активность α- и β-галактозидазы определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм с использованием о-нитрофенил-α-D-галактозида и о-нитрофенил-β-D-галактозида в качестве субстрата, соответственно. За единицу ферментативной активности принимали количество фермента, которое высвобождает 1 мкмоль о-нитрофенола из субстрата за 1 минуту гидролиза при pH 7,0 и температуре 37 °С [11].

Способность культуры *L. helveticus* БИМ В-461 Г к адгезии проводили на модифицированной капустной питательной среде и СОМ, используя стерильные 96-луночные микропланшеты из полистирола [12]. Оценку результатов проводили по оптической плотности при длине волны 540 нм ($OD_{540нм}$) через 24, 48 и 72 часа культивирования при температуре 30 °С. При этом значение $OD_{540нм}$ ниже 0,15 свидетельствовало об отсутствии адгезии, значение $OD_{540нм} \geq 0,15$, являлось показателем присутствия адгезии.

Оценку влияния полисахаридов бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г на адгезивную активность клеток проводили в 96-луночных планшетах, используя очищенные образцы полисахаридов, полученные ранее [13]. Для этого биомассу бактерий смешивали с буферным раствором, содержащим полисахариды в количестве 1,2±0,1 мг/мл, в качестве контроля использовали ресуспендированную в буферном растворе биомассу бактерий без полисахаридов. Образцы культивировали в термостате при температуре 30 °С в течение 24 часов. Оценку результатов оптической плотности проводили по вышеописанной схеме адгезии [12].

Антирадикальную активность бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г измеряли по удалению радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил (ДФПГ) [4]. Результат измеряли на спектрофотометре при длине волны 517 нм.

Активность поглощения гидроксильных радикалов изучали в смеси: 1 мл 0,75 μM 1,10-фенантролина, 1 мл 0,75 μM $FeSO_4$, 1 мл H_2O_2 (0,01 %), 1,5 мл 0,15 М натрий-фосфатного буфера (pH 7,4), 1,0 мл образца [14]. Значение оптической плотности измеряли при длине волны 536 нм.

Супероксидный радикал генерировался в 3 мл 0,1 М натрий-фосфатного буфера (pH 7,4), содержащего 156 μM никотинамидадениндинуклеотид (NADH), 52 μM нитроблютетразолиума и 20 μM феназинметосульфата [15]. Абсорбцию смеси измеряли при длине волны 560 нм.

При измерении антиоксидантной активности положительным контролем служил витамин С.

Все эксперименты проводили в трех повторностях. Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми методами с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты

На первом этапе исследования оценивали протеолитическую активность бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г на чашках с использованием в качестве субстратов казеин, казеината натрия и СОМ.

Выбор субстратов был обусловлен тем, что специфичность и активность протеаз МКБ зависят от доступности белкового состава среды. Основными белками, присутствующими в молочном сырье, являются казеиновые и сывороточные белки, при этом их соотношение в молоке составляет 76–86 % и 14–24 %, соответственно [16], казеинат натрия содержит более 90 % белка [17]. Различия между казеином и казеинатом натрия практически отсутствуют с точки зрения аминокислотного состава, так как казеинат натрия получают путем обработки казеина, однако, разница заключается в скорости усвоения субстратов бактериями, ввиду специфичности ферментов, а также в некоторых их физических свойствах: растворимости, текстуре и др. [18].

Способность бактериальной культуральной жидкости *L. helveticus* БИМ В-461 Г к гидролизу белков казеина, казеината натрия и СОМ исследовали при температурах 30 °С и 37 °С. О протеолитической активности исследуемого штамма свидетельствовала четкая зона гидролиза.

В результате анализа полученных данных установлено, что культуральная жидкость штамма *L. helveticus* БИМ В-461 Г оказывала гидролитическое действие на исследуемые белки. При этом диаметры зон гидролиза на казеине, казеинате натрия и СОМ при температуре 37 °С были больше, чем при 30 °С (19±1 и 16±1 мм, соответственно). Дальнейшие исследования проводили при температуре 37 °С.

Динамику протеолиза оценивали при внесении культуральной жидкости, супернатанта, внутриклеточного экстракта и клеточных стенок бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г в чашку с субстратами и инкубировали в течение 72 часов. Результаты показали, что активный ферментативный гидролиз на исследуемых субстратах происходил в течение 48 часов инкубирования, затем постепенно снижался (таблица 1, рисунок 1).

Таблица 1 – Протеолитическая активность *L. helveticus* БИМ В-461 Г на различных субстратах

Table 1 – Proteolytic activity of *L. helveticus* BIM B-461 G on various substrates

Субстрат	Длительность инкубирования, ч	Зона гидролиза*, мм			
		культуральная жидкость	супернатант	внутриклеточный экстракт	клеточные стенки
Казеин	24	18±1	12±1	21±1	21±1
	48	20±1	17±1	28±1	29±1
	72	21±1	18±1	30±1	31±1
Казеинат натрия	24	20±1	13±1	20±1	20±1
	48	22±1	18±1	32±1	32±1
	72	22±1	18±1	33±1	33±1
СОМ	24	20±1	15±1	16±1	15±1
	48	21±1	20±1	29±1	30±1
	72	21±1	20±1	31±1	32±1

* Диаметр лунки 8 мм.

* Hole diameter 8 mm.

В результате анализа полученных данных показано, что диаметр участков протеолиза на чашках с казеинатом натрия был больше по сравнению с казеином почти во всех вариантах опыта, что, вероятно, связано с более легкой усвояемостью казеината натрия.

При этом зоны гидролиза при внесении в лунки супернатанта были наименьшими на всех субстратах, что может быть связано с малым количеством ферментов, выделяемых клетками в среду культивирования: на казеине и казеинате натрия зона гидролиза составляла 18±1 мм, на СОМ – 20±1 мм через 72 часа инкубирования. Образец клеточной стенки показывал наибольшую ферментативную активность из всех исследуемых образцов: диаметр зон гидролиза на казеине составлял

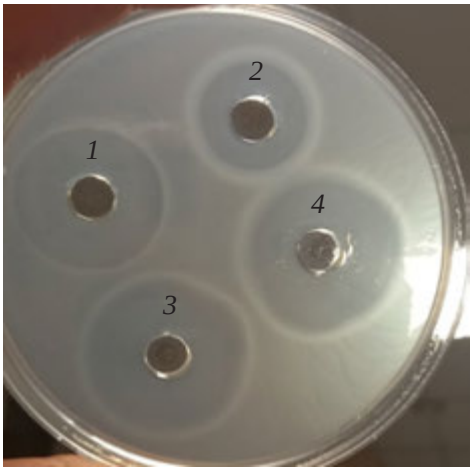

Рисунок 1 – Зоны гидролиза белков казеина:
1 – культуральная жидкость; *2* – супернатант; *3* – внутриклеточный экстракт; *4* – клеточные стенки

Figure 1 – Zones of casein protein hydrolysis:
1 – culture fluid; *2* – supernatant; *3* – intracellular extract; *4* – cell walls

31±1 мм, казеинате натрия – 33±1 мм, СОМ – 32±1 мм. Образец внутриклеточного экстракта на чашках показывал зоны в среднем на 1 мм меньше, чем образец клеточной стенки на всех испытанных субстратах. Диаметр зон гидролиза при использовании в эксперименте культуральной жидкости бактерий составлял по 21±1 мм на казеине и СОМ, 22±1 мм – на казеинате натрия. Из полученных данных видно, что наибольшей протеолитической активностью обладает внутриклеточный экстракт и клеточные стенки *L. helveticus* БИМ В-461 Г.

На следующем этапе исследования определяли количественную активность протеолитических и гликозид-гидролитических ферментов *L. helveticus* БИМ В-461 Г (таблица 2).

Установлено, что максимальное количество протеаз содержится в клеточной стенке (223,37±10,0 ед./мг белка) и внутриклеточном экстракте (160,22±7,5 ед./мг белка) исследуемых бактерий, в то время как в культуральной жидкости и супернатанте содержится лишь 3,96±0,1 ед./мг белка и 4,0±0,2 ед./мг белка, соответственно. Полученные результаты позволяют утверждать, что протеолитические ферменты выделяются во внеклеточное пространство в малом количестве.

При анализе активности гликозид-гидролитических ферментов отмечено, что штамм *L. helveticus* БИМ В-461 Г имеет высокую способность к синтезу β-галактозидаз (таблица 2): показатель активности ферментов во внутриклеточном экстракте составлял 2659,65±30,5 ед./мг белка, в клеточных стенках – 1953,7 ±19,5 ед./мг белка, в культуральной жидкости – 64,57±3,0 ед./мг белка. Наименьшая β-галактозидазная активность наблюдалось в супернатанте – 15,3±0,5 ед./мг белка. Отмечено также, что бактерии *L. helveticus* БИМ В-461 Г не обладают α-галактозидазной активностью.

Таблица 2 – Ферментативная активность *L. helveticus* БИМ В-461 Г

Table 2 – Enzyme activity of *L. helveticus* BIM B-461 G

Ферментативная активность	Культуральная жидкость	Супернатант	Внутриклеточный экстракт	Клеточные стенки
Протеолитическая активность, ед./мг белка	3,96±0,1	4,0±0,2	160,22±7,5	223,37±10,0
β-галактозидазная-активность, ед./мг белка	64,57±3,0	15,3±0,5	2659,65±30,5	1953,7±19,5

Проведены сравнительные исследования способности культуры *L. helveticus* к адгезии при росте на различных питательных средах. Наблюдалась высокая степень адгезии ($OD_{540нм}$ 2,87±0,01) при использовании сухого обезжиренного молока, что можно объяснить высокой продукцией и реологической вязкостью полисахаридов бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г на молоке [13]. Изучение динамики адгезии в течение 72 часов показало, что наибольший показатель достигался через 24 часа и составлял $OD_{540нм}$ 2,87±0,01, после чего постепенно снижался и к концу культивирования составлял $OD_{540нм}$ 2,7±0,01 (рисунок 2, *а*). Адгезия отсутствовала на питательной среде с капустой.

При изучении влияния полисахаридов бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г на адгезивную активность клеток *L. helveticus* БИМ В-461 Г (рисунок 2, *б*) отмечено, что контрольный образец без по-

лисахарида практически не обладал адгезивной способностью ($OD_{540нм}$ 0,11±0,01), в то время как оптическая плотность биомассы бактерий с полисахаридами составляла 0,97±0,01. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что именно полисахариды *L. helveticus* БИМ В-461 Г способствуют прикреплению бактерий к субстратам.

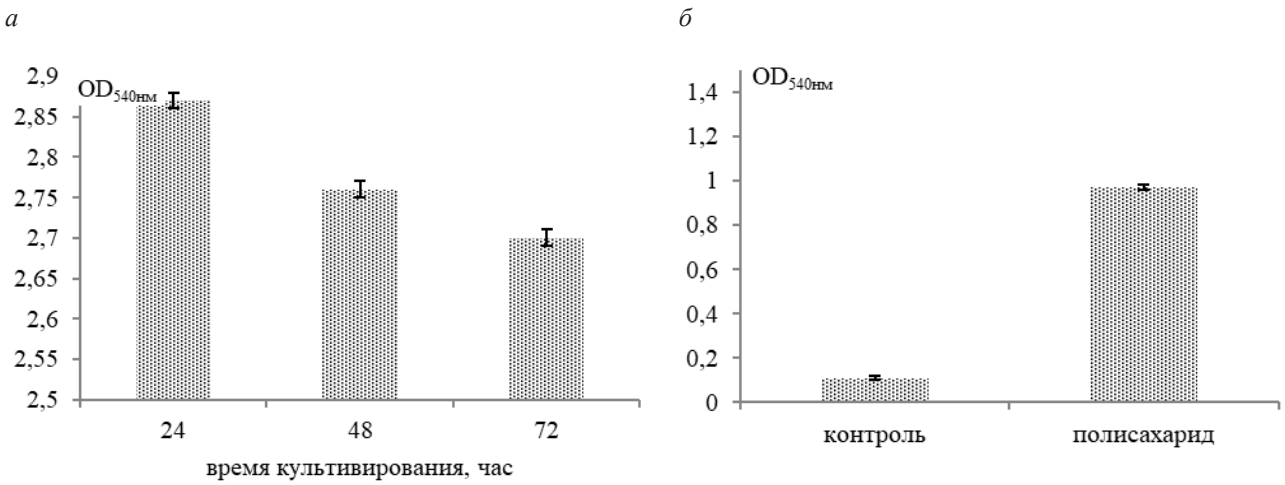

Рисунок 2 – Адгезивные свойства бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г:
а – динамика адгезии; *б* – влияние полисахаридов бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г
на их способность к адгезии

Figure 2 – Adhesive properties of *L. helveticus* BIM B-461 G:
a – adhesion dynamics; *b* – the effect of *L. helveticus* BIM B-461 G polysaccharides on the ability to adhere

Для оценки антиоксидантной активности сравнивали показатели свободнорадикальной активности, активности поглощения гидроксильных радикалов, активности поглощения супероксидного радикала в культуральной жидкости, супернатанте, внутриклеточном экстракте, клеточной стенке бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г (таблица 3).

Таблица 3 – Антиоксидантная активность бактерий *L. helveticus* БИМ В-461 Г

Table 3 – Antioxidant activity of *L. helveticus* BIM B-461 G

Антиоксидантная активность, %	Культуральная жидкость	Супернатант	Внутриклеточный экстракт	Клеточные стенки
Свободнорадикальная активность	72,9±1,0	34,9±1,0	89,0±1,0	20,3±1,0
Активность поглощения гидроксильных радикалов	24,5±1,0	1,75±0,5	28,3±1,0	55,7±1,0
Активность поглощения супероксидного радикала	76,68±1,0	61,9±1,0	14,69±1,0	Отсутствует

Отмечено, что штамм обладает свободнорадикальной активностью, активностью поглощения гидроксильных радикалов и супероксидного аниона. При этом максимальный показатель свободнорадикальной активности наблюдался во внутриклеточном экстракте и культуральной жидкости (89±1,0 % и 72,9±1,0 соответственно), поглощения гидроксильных радикалов – в клеточной стенке (55,7±1,0 %), активность поглощения супероксидного аниона – в культуральной жидкости и супернатанте (76,68±1,0 % и 61,9±1,0 % соответственно). Таким образом, штамм *L. helveticus* БИМ В-461 Г способен снижать окислительный стресс, вызываемый свободными формами кислорода.

Заключение

Исследования показали, что штамм *L. helveticus* БИМ В-461 Г обладает рядом пробиотических свойств. Отмечено, что бактерии *L. helveticus* БИМ В-461 Г характеризуются высокой протеолитической и β-галактозидазной активностями. При этом наибольшее количество ферментов содержится в клеточной стенке и во внутриклеточном пространстве. Бактерии способны гидролизовать белковые субстраты на твердых питательных средах. Активный ферментативный гидролиз происходил в течение 48 часов инкубирования. Количество протеаз в клеточной стенке составляло 223,37±10,0 ед/мг белка, во внутриклеточном пространстве –160,22±7,5 ед/мг белка. Показатель β-галактозидазной активности внутриклеточного экстракта составлял 2659,65±30,5 ед/мг белка, клеточной стенки – 1953,7 ±19,5 ед/мг белка. Бактерии *L. helveticus* БИМ В-461 Г не обладали α-галактозидазной активностью.

Адгезивная способность бактерий отмечена на питательной среде с молоком (OD 2,87±0,01). Отмечено, что адгезия микроорганизмов происходит за счет действия бактериальных полисахаридов.

Изучение антиоксидантной активности показало, что наибольшие показатели свободнорадикальной активности и активности поглощения гидроксильных радикалов наблюдались во внутиклеточном пространстве и клеточной стенке, соответственно. При этом поглощение супероксидного аниона происходило в культуральной жидкости и супернатанте.

Список использованных источников

1. Characteristics of the proteolytic enzymes produced by lactic acid bacteria / M. Kieliszek, K. Pobiega, K. Piwowarek, A. M. Kot // Molecules. – 2021. – Vol. 26, № 7. – Art. 1858. doi: 10.3390/molecules26071858.
2. Prasad, B. Recovery and screening of α-galacotosidase producing lactic acid bacteria from fermented dairy products / B. Prasad, A. Narang, M. Mishra // Journal of Basic and Applied Research in Biomedicine. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 32–37. doi:10.51152/jbarbiomed.v6i1.6.
3. Leska, A. Adhesion and anti-adhesion abilities of potentially probiotic lactic acid bacteria and biofilm eradication of honeybee (*Apis mellifera L.*) pathogens / A. Leska, A. Nowak, K. H. Czarnecka-Chrebelska // Molecules. – 2022. – Vol. 27, № 24. – Art. 8945. doi:10.3390/molecules27248945.
4. Antioxidative potential of folate producing probiotic *Lactobacillus helveticus* CD6 / J. J. Ahire, N. U. Mokashe, H. J. Patil, B. L. Chaudhari // Journal of Food Science and Technology. – 2013. – Vol. 50, № 1. – P. 26–34. doi: 10.1007/s13197-011-0244-0.
5. Beneficial, safety, and antioxidant properties of lactic acid bacteria: a next step in their evaluation as potential probiotics / R. Rwubuzizi, H. Kim, W. H. Holzapfel, S. D. Todorov // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, № 4. – Art. e15610. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15610.
6. An insight on antioxidant properties of the intracellular content of *Lactobacillus casei* CRL-431 / J. E. Aguilar-Toalá, M. C. Estrada-Montoya, A. M. Liceaga [et al.] // LWT-Food Science and Technology. – 2019. – Vol. 102 – P. 58–63. doi:10.1016/j.lwt.2018.12.015.
7. Antioxidative effect of lactic acid bacteria: intact cells vs. intracellular extracts / C.-C. Ou, T.-M. Lu, J.-J. Tsai [et al.] // Journal of Food and Drug Analysis. – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 209–216. doi:10.38212/2224-6614.2609.
8. Bradford, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M. M. Bradford // Analytical Biochemistry. – 1976. – Vol. 72, № 1–2. – P. 248–254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3.
9. Caseinolytic proteases of *Lactobacillus* and *Lactococcus* strains isolated from fermented dairy products / J. Novak, A. Leboš, K. Butorac [et al.] // Mljekarstvo. – 2022. – Vol. 72, № 1. – P. 11–21. doi:10.15567/mljekarstvo.2022.0102.
10. Isolation and identification of proteolytic bacteria from pig sludge and protease activity determination / S. Hamdani, N. Asstiyani, D. Astriany [et al.] // IOP conference series. Earth and environmental science. – 2019. – Vol. 230 – Art. 012095. doi:10.1088/1755-1315/230/1/012095.
11. Effect on β-galactosidase synthesis and burden on growth of osmotic stress in *Escherichia coli* / P. Malakar, V. K. Singh, R. Karmakar, K. V. Venkatesh // SpringerPlus. – 2014. – Vol. 3, № 1. – Art. 748. doi: 10.1186/2193-1801-3-748.

12. Оценка *in vitro* способности к адгезии молочнокислых бактерий и бифидобактерий / А. Н. Морозова, М. Е. Сафонова, Н. Е. Рябая [и др.] // Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты. – 2021. – Т. 13 – С. 77–83. doi: 10.47612/2226-3136-2021-13-77-83.
13. Изучение динамики накопления и выделение полисахаридов молочнокислых бактерий *Lactobacillus helveticus* / И. И. Гапонова, В. А. Щетко, Л. В. Романова, О. В. Макаревич // Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты. – 2024. – Т. 16. – С. 26–34.
14. Antioxidant activity of environmental lactic acid bacteria strains isolated from organic raw fermented meat products / A. Łepecka, P. Szymański, A. Okoń, D. Zielińska // LWT-Food Science and Technology. – 2023. – Vol. 174. – Art. 114440. doi:10.1016/j.lwt.2023.114440.
15. Structural elucidation and antioxidant activities of exopolysaccharides from *Lactobacillus helveticus* MB2-1 / W. Li, J. Ji, X. Chen [et al.] // Carbohydrate Polymers. – 2014. – Vol. 102 – P. 351–359. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.11.053.
16. Современные сведения о казеинах молока / С. Ю. Петрова, С. В. Хлгатян, О. Ю. Емельянова [и др.] // Биоорганическая химия. – 2022. – Т. 48, № 2. – С. 207–216. doi: 10.31857/S0132342322020178.
17. Srinivasan, M. Formation and stability of sodium caseinate emulsions: influence of retorting (121°C for 15 min) before or after emulsification / M. Srinivasan, H. Singh, P. A. Munro // Food Hydrocolloids. – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 153–160. doi:10.1016/S0268-005X(01)00072-8.
18. Huang, C. Unlocking casein bioactivity: lactic acid bacteria and molecular strategies for peptide release / C. Huang, L. Cheng // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 17. – Art. 8119. doi: 10.3390/ijms26178119.

References

1 Kieliszek M, Pobiega K, Piwowarek K, Kot AM. Characteristics of the proteolytic enzymes produced by lactic acid bacteria. *Molecules.* 2021;26(7):1858. doi: 10.3390/molecules26071858..
2 Prasad B, Narang A, Mishra M. Recovery and screening of α-galacotosidase producing lactic acid bacteria from fermented dairy products. *Journal of Basic and Applied Research in Biomedicine.* 2020;6(1):32–37. doi:10.51152/jbarbiomed.v6i1.6.
3 Leska A, Nowak A, Czarnecka-Chrebelska KH. Adhesion and anti-adhesion abilities of potentially probiotic lactic acid bacteria and biofilm eradication of honeybee (*Apis mellifera L.*) pathogens. *Molecules.* 2022;27(24):8945. doi:10.3390/molecules27248945.
4 Ahire JJ, Mokashe NU, Patil HJ, Chaudhari BL. Antioxidative potential of folate producing probiotic *Lactobacillus helveticus* CD6. *J Food Sci Technol.* 2013;50(1):26–34. doi: 10.1007/s13197-011-0244-0.
5 Rwubuzizi R, Kim H, Holzapfel WH, Todorov SD. Beneficial, safety, and antioxidant properties of lactic acid bacteria: a next step in their evaluation as potential probiotics. *Heliyon.* 2023;9(4):e15610. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15610.
6 Aguilar-Toalá JE, Estrada-Montoya MC, Liceaga AM, Garcia HS, González-Aguilar GA, Vallejo-Cordoba B, González-Córdova AF, Hernández-Mendoza A. An insight on antioxidant properties of the intracellular content of *Lactobacillus casei* CRL-431. *LWT*. 2019;102:58–63. doi:10.1016/j.lwt.2018.12.015.
7 Ou CC, Lu TM, Tsai JJ, Yen JH, Chen HW, Lin MY. Antioxidative effect of lactic acid bacteria: intact cells vs. intracellular extracts. *J. Food Drug Anal.* 2009;17(3):209–216. doi:10.38212/2224-6614.2609.
8 Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1–2):248–254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3.
9 Novak J, Leboš A, Butorac K, Banić M, Čuljak N, Rak H, Blažević M, Iveljić A-M, Šušković J, Kos B. Caseinolytic proteases of *Lactobacillus* and *Lactococcus* strains isolated from fermented dairy products. *Mljekarstvo.* 2022;72(1):11–21. doi:10.15567/mljekarstvo.2022.0102.
10 Hamdani S, Asstiyani N, Astriany D, Singgih M. Ibrahim, S. Isolation and identification of proteolytic bacteria from pig sludge and protease activity determination. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2019;230:012095. doi:10.1088/1755-1315/230/1/012095.
11 Malakar P, Singh VK, Karmakar R, Venkatesh KV. Effect on β-galactosidase synthesis and burden on growth of osmotic stress in *Escherichia coli*. *SpringerPlus*. 2014;3(1):748. doi:10.1186/2193-1801-3-748.
12 Morozova AN, Safonova ME, Rjabaja NE, Denisenko VV, Samarcev AA, Buko AI, Golovneva NA. Ocenka *in vitro* sposobnosti k adgezii molochnokislyh bakterij i bifidobakterij. *Mikrobnye biotehnologii: fundamental'nye i prikladnye aspekty.* 2021;13:77–83. (Russian) doi: 10.47612/2226-3136-2021-13-77-83.
13 Haponava II, Shchatko VA, Ramanava LV, Makarevich OV. Izuchenie dinamiki nakoplenija i vydelenie polisaharidov molochnokislyh bakterij *Lactobacillus helveticus. Mikrobnye biotehnologii: fundamental'nye i prikladnye aspekty.* 2024;16:26–34. (Russian).

14 Łepecka A, Szymański P, Okoń A, Zielińska D. Antioxidant activity of environmental lactic acid bacteria strains isolated from organic raw fermented meat products. *LWT.* 2023;174:114440. doi:10.1016/j.lwt.2023.114440.
15 Li W, Ji J, Chen X, Jiang M, Rui X, Dong M. Structural elucidation and antioxidant activities of exopolysaccharides from *Lactobacillus helveticus* MB2-1. *Carbohydr Polym*. 2014;102:351–359. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.11.053.
16 Petrova SJ, Hlgatjan SV, Emel'janova OJ, Pishhulina LA, Berzhec VM. Sovremennye svedenija o kazeinah moloka. *Bioorganicheskaja himija.* 2022;48(2):207–216. (Russian) doi: 10.31857/S0132342322020178.
17 Srinivasan M, Singh H, Munro PA. Formation and stability of sodium caseinate emulsions: influence of retorting (121°C for 15 min) before or after emulsification. *Food Hydrocoll.* 2002;16(2):153–160. doi:10.1016/S0268-005X(01)00072-8.
18 Huang C, Cheng L. Unlocking casein bioactivity: lactic acid bacteria and molecular strategies for peptide release. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(17):8119. doi: 10.3390/ijms26178119.

SOME PROBIOTIC PROPERTIES OF LACTIC ACID BACTERIA *LACTOBACILLUS HELVETICUS*

I. I. Haponava, V. A. Shchatko, L. V. Ramanava, O.V. Makarevich
Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

Background. The study of probiotic properties of lactic acid bacteria, such as enzymatic and antioxidant activity, and adhesion capacity, is of great scientific interest and has practical significance.

Objective. To study the probiotic properties of the lactic acid bacteria *Lactobacillus helveticus* BIM B-461 G.

Materials and Methods. The object of the study was the lactic acid bacteria strain *Lactobacillus helveticus* BIM B-461 G. Microbiological and biochemical research methods were used in the work, including the determination of enzymatic and antioxidant activity, adhesive properties.

Results. Studies of enzymatic activity revealed that the greatest amounts of β-galactosidases and proteolytic enzymes are located in the cell wall and intracellular space. A high adhesive effect of the *Lactobacillus helveticus* culture was observed on a nutrient medium containing dry skim milk after 24 hours of cultivation. Microbial adhesion is mediated by polysaccharides. The strain has been shown to possess antioxidant activity and to reduce oxidative stress caused by free radicals.

Conclusions. *Lactobacillus helveticus* BIM B-461 G culture has such probiotic properties as enzymatic and antioxidant activity, and is also characterized by high adhesion capacity.

Key words: lactic acid bacteria, enzymatic, adhesive, antioxidant activity.

УДК 577.161.2:616.44

СВЯЗЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА D С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. А. Дорошкова[1], Н. С. Мышковец[1], Л. Н. Алексейко[1], Ю. И. Ярец[2], О. Е. Кузнецов[3]

[1]Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

[2]Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь

[3]Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Для населения Беларуси характерен дефицит витамина D, сопровождаемый ослаблением модулирующих эффектов кальцитриола, что может выступать в роли пускового фактора при развитии патологий щитовидной железы.

Цель. Установить взаимосвязь между уровнем витамина D и показателями функции щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. Использованы данные диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» с декабря 2025 г. по февраль 2026 г. Статистически обработка – программа Jamovi. Корреляционный анализ в соответствии с критерием Спирмена.

Результаты. У женщин дефицит витамина D в диапазоне <20 нг/мл у 41,90 %; у мужчин – 49,09 %. Отклонения по показателю ТТГ отмечены у 11,55% женщин и 3,85 % мужчин. У женщин установлено отклонение от нормы свободного T_4 в 6,3 % случаев и у 21 % превышение показателя АТ-ТПО, что в 4 раза больше, чем у мужчин (5,55 %). Результаты корреляционного анализа: достоверная слабая положительная связь между уровнем витамина D и АТ-ТПО (p = 0,163*, p = 0,040*). Корреляционная связь между показателями витамина D и свободного T_4 близка к средней степени (p = 0,208**, p = 0,004**). Установлена отрицательная корреляционная связь между показателями уровня ТТГ и свободного T_4 (p = –0,140, p = 0,039*).

Заключение. Дефицит витамина D выявлен более чем у 75 % пациентов. Установлена достоверная корреляционная положительная связь между уровнем витамина D и концентрацией АТ-ТПО и свободного T_4.

Ключевые слова: тиреоидит, витамин D, щитовидная железа, корреляционный анализ.

Введение

Согласно исследованию, проведенному на основании статистических данных Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», с 2009 г. по 2019 г. отмечается достоверный рост заболеваемости и распространенности тиреоидита, приобретенного гипотиреоза, болезни Грейвса, а также заболеваемости узловым токсическим зобом [1]. По результатам проведенного анализа наблюдается повышение частоты заболеваний узловым эутиреоидным зобом на 65,4 % в 2020 г., относительно 2010 г. [2].

Функцию щитовидной железы лабораторно оценивают при помощи следующих показателей: тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), свободный тироксин (T_4). Существует обширная литература, указывающая на наличие связи между патологиями щитовидной железы и гиповитаминозом D, вместе с тем, интерпретация данных не позволяет сделать однозначных выводов.

В связи с расположением Гомельской области к источнику радиационного излучения, оказывающего влияние на щитовидную железу, на фоне стабильного дефицита йода проблема тиреоидной патологии приобретает особое значение. Согласно статистике, на начало 2025 года в Республике Беларусь выявлено 929 тысяч эндокринных патологий (примерно 10 % населения). Общая заболеваемость взрослого населения района, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС, в 2024 году, по сравнению с 2023 годом, уменьшилась на 7,3 % и составила 132 711,8 случаев на 100 тысяч взрослого населения, при этом показатель общей инвалидности на 1,9 % выше аналогичного показателя в 2023 году, особенно первичная инвалидность, по сравнению с 2023 годом, увеличилась на 7,6 % [3].

В исследовании 2023–2024 года выявлен дефицит витамина D в 28,7 % случаев и выраженный дефицит в 6,1 % случаев, недостаточность – в 36,2 % случаев у жителей Гомельской области [4].

Ряд исследований показал, что гиповитаминоз D, сопровождаемый ослаблением модулирующих рецепторных эффектов кальцитриола, может выступать в роли пускового фактора при развитии целого ряда заболеваний с аутоиммунным механизмом, в том числе аутоиммунного тиреоидита [5, 6]. Примечательно, что витамин D и тиреоидные гормоны взаимодействуют с похожими типами рецепторов, известных как рецепторы стероидных гормонов [7], что делает исследование их корреляции особенно актуальным.

Механизмы, лежащие в основе их взаимосвязи, остаются неизвестными, однако считается, что ключевое значение принадлежит противовоспалительным и иммуномодуляторным свойствам витамина D. Возрастает необходимость в проведении исследований, изучающих причинно-следственной связи между витамином D и заболеваниями щитовидной железы.

Цель исследования – установить взаимосвязь между уровнем витамина D и основными показателями функции щитовидной железы (ТТГ, T_4, АТ-ТПО).

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные лабораторной информационной системы централизованной клинико-диагностической лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»). В проведенном исследовании не применялись такие потенциально значимые критерии включения, как возраст пациентов, специальность врачей, в соответствии с направлениями которых обследовались пациенты. При отборе результатов исследования пациентов не учитывалась информация о наличии у наблюдавшихся лиц заболеваний и патологических состояний, непосредственно приводящих к развитию недостаточности/дефицита витамина D, и составляющие группу высокого риска. Также не были учтены данные о получаемых пациентами лечебных насыщающих и поддерживающих дозах витамина D.

Определение 25(OH)D в условиях клинико-диагностической лаборатории выполнялось методом хемилюминесценции на микрочастицах с использованием иммунохимического анализатора Architect i2000 (производство Abbott Laboratories, США).

Среди проанализированных записей журнала регистрации результатов лабораторных исследований были отобраны 160 записей, соответствующих критерию наличия результатов исследования на уровень 25(OH)D, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе за период с декабря 2025 г. по февраль 2026 г. Уровень данных показателей был определен в сыворотке крови лиц женского пола (n = 105) и (m = 55) мужского.

Оценку нормальности распределения числовых величин проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценку взаимосвязи уровня витамина D с показателями функции щитовидной железы проводили методом корреляционного анализа в соответствии с критерием Спирмена, с использованием программного пакета Jamovi (версия 2.6) [The jamovi project, 2025].

Результаты и их обсуждение

На основании полученных данных и анализа различий по количественным показателям в двух независимых выборках (n, m), проведенных с помощью рангового U-критерия Манна–Уитни, установлено, что уровень витамина D и степень его дефицита не зависят от пола.

Результаты лабораторных исследований на уровень 25(OH)D в сыворотке крови представлен на рисунке 1 (n = 105, пол женский; m = 55, пол мужской).

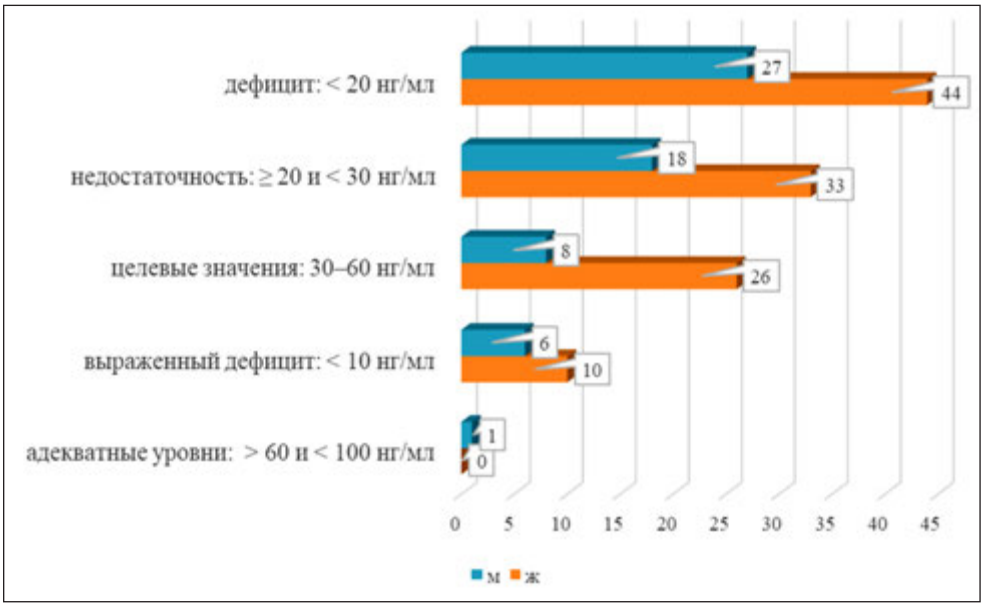

Рисунок 1 – Распределение уровня витамина D у жителей Гомельской области в период с декабря 2025 г. по февраль 2026 г.

Figure 1 – Distribution of vitamin D level among residents of the Gomel region in the period from December 2025 to February 2026.

Из общего числа обследованных лиц женского пола целевые значения витамина D зафиксированы лишь у 24,76 %. При этом значения большей части изучаемых показателей указывают на ту или иную степень недостаточности витамина D, наиболее высокую частоту встречаемости среди которых – 41,90 % составляют значения, свидетельствующие о дефиците данного показателя (<20 нг/мл). Значительную часть (31,43 %) составляют пациенты, уровни витамина D которых определяется как недостаточной (≥20 и <30 нг/мл). Выраженный дефицит кальцидиола выявлен у 9,52 % пациентов.

Среди обследованных мужского пола преобладающую категорию – 49,09 % – составляют пациенты с показателями витамина D в пределах <20 нг/мл, указывающими на его дефицит. Количество значений кальцидиола, характерных для недостаточности его концентрации (≥20 и <30 нг/мл), вдвое превышает объем показателей, соответствующих диапазону целевых значений 14,55 %. При этом выраженный дефицит отмечается у 10,91 % случаев.

Увеличение концентрации витамина D свыше 60 нг/мл зарегистрировано единожды, что выражается 1,82 %.

Проведенный анализ распространенности отклонения от нормы показателей функции щитовидной железы демонстрирует асимметричные данные между лицами женского и мужского пола. Отклонения по показателю ТТГ (в норме 0,4–4,0 мМЕ/л) наблюдаются у 11,55 % женщин и 3,85 % мужчин, при этом среди лиц женской группы установлено отклонение от нормы концентрации свободного Т4 (в норме 10,8–22,0 пмоль/л) в 6,3 % случаев, в то время как среди мужчин данной патологии не установлено. У 21 % лиц женского пола отмечается превышение нормы показателя

АТ-ТПО (в норме 0–30 Ед/мл), что в 4 раза больше количественного отображения данной патологии среди лиц мужского пола (5,55 %).

Результаты корреляционного анализа (рисунок 2) указывают на наличие достоверной статистически значимой слабой положительной связи между показателями витамина D и АТ-ТПО (p = 0,163*, p = 0,040*).

Более того, коррелирующими определены показатели витамина D и свободного T_4 (p = 0,208**, p = 0,004**). Интерпретация результатов (рисунок 3) свидетельствует о том, что корреляционная связь близка к средней степени.

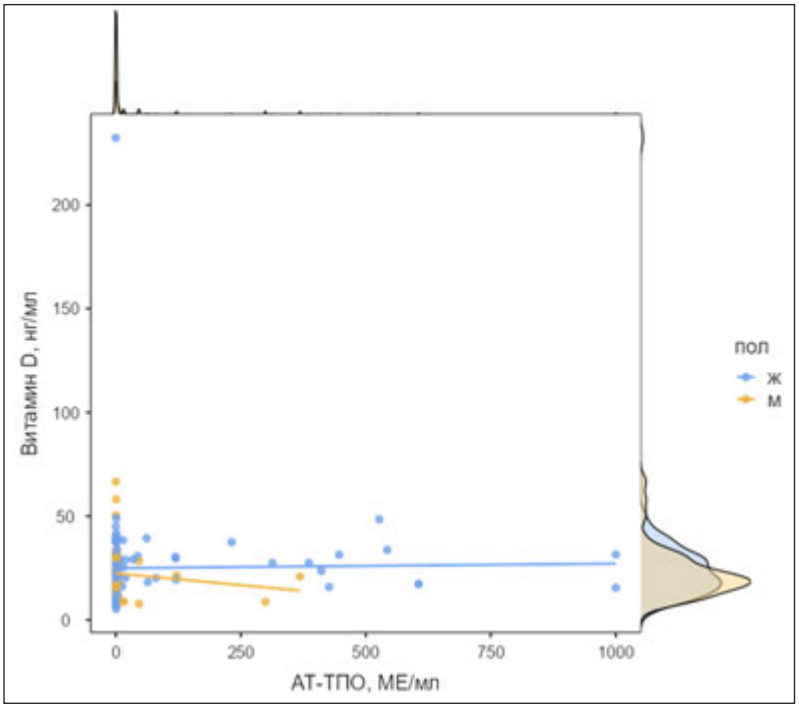

Рисунок 2 – Диаграмма рассеяния, показывающая взаимосвязь между уровнями витамина D и антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови; Каждая точка – результат одного измерения (n = 160). Сплошная линия – линия тренда (R^2 = 0,0003, p < 0,05*). Синие точки – мужской пол, оранжевые – женский пол

Figure 2 – Scatter plot showing the relationship between vitamin D and thyroid peroxidase antibodies; Each point represents one measurement (n = 160). The solid line is the trend line (R^2 = 0.0003, p < 0.05*). Blue points represent males, orange points represent females

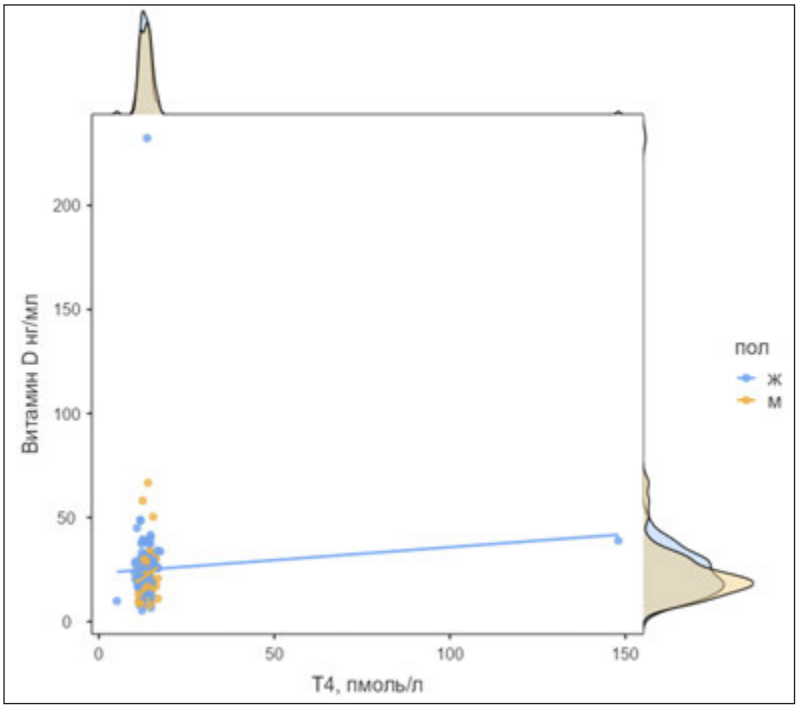

Рисунок 3 – Диаграмма рассеяния, показывающая взаимосвязь между уровнями витамина D и свободного тироксина в сыворотке крови; Каждая точка – результат одного измерения (n = 160). Сплошная линия – линия тренда (R^2 = 0,0057, p < 0,05*). Синие точки – мужской пол, оранжевые – женский пол

Figure 3 – Scatterplot showing the relationship between serum vitamin D and free thyroxine level; Each point represents one measurement (n = 160). The solid line is the trend line (R^2 = 0.0057, p < 0.05*). Blue points represent males, orange points represent females

На рисунке 4 установлена отрицательная корреляционная связь между показателями уровня ТТГ и свободного T_4 (p = –0,140, p = 0,039*).

В результате исследования не было установлено взаимосвязи между уровнем витамина D и ТТГ, что это косвенно подтверждает механизм взаимодействия с рецепторами и утверждение о том, что витамин D и тиреоидные гормоны взаимодействуют с похожими типами рецепторов, известных как рецепторы стероидных гормонов [4].

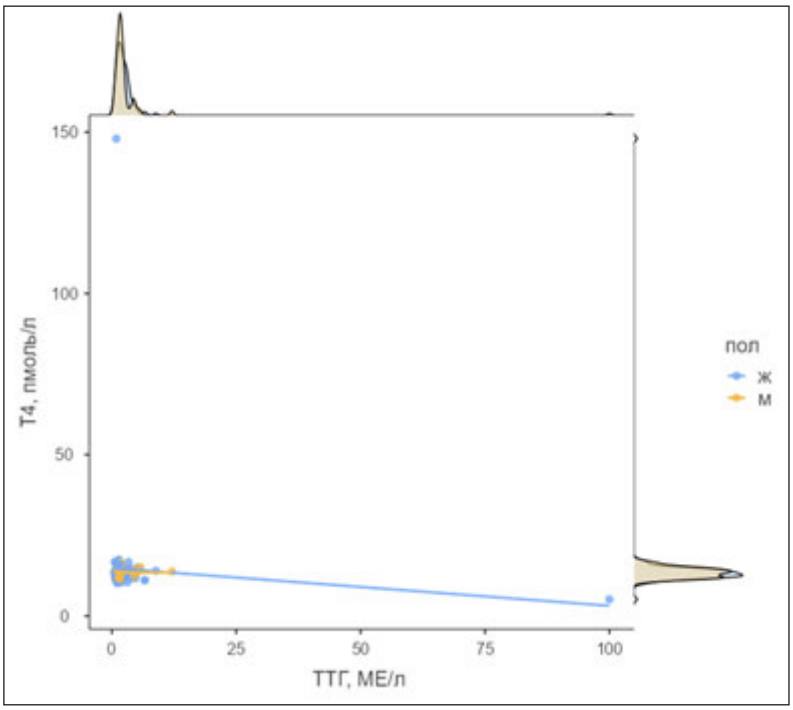

Рисунок 4 – Диаграмма рассеяния, показывающая взаимосвязь между уровнями свободного тироксина и тиреотропного гормона в сыворотке крови; Каждая точка — результат одного измерения (n = 160). Сплошная линия – линия тренда (R^2 = 0,0065, p < 0,05*). Синие точки – мужской пол, оранжевые – женский пол

Figure 4 – Scatter plot showing the relationship between level of free thyroxine and thyroid-stimulating hormone; Each point represents one measurement (n = 160). The solid line is the trend line (R^2 = 0.0065, p < 0.05*). Blue points represent males, orange points represent females

Заключение

Выраженность дефицита витамина D не зависит от пола и наблюдается более чем у 75 % пациентов. Установлена корреляционная связь между уровнем витамина D и показателями АТ-ТПО и T_4, что может указывать на наличие положительного эффекта витамина D в диапазоне его целевых значений на функции щитовидной железы. Выявлено, что отклонение от нормы показателей функции щитовидной железы наиболее часто наблюдаются у женского пола. Однако не было установлено взаимосвязи между уровнем витамина D и ТТГ.

Список использованных источников

1. Эпидемиология доброкачественных заболеваний щитовидной железы у взрослого населения Республики Беларусь: анализ общенациональных статистических данных за период 2009–2019 гг. / С. В. Якубовский, Г. Г. Кондратенко, О. Б. Салко [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 3. – 30–43. https://doi.org/10.14341/probl12844
2 Гончар, Н. Л. Анализ заболеваемости патологиями щитовидной железы населения Брестской области за период 2015–2020 гг. / Н. Л. Гончар, Н. В. Герасимович // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://elib.bsu.by. – Дата доступа: 10.04.2026.
3 Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21 нояб. 2025 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; под общ. ред. А. В. Рожко. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2025. – 160 с.
4 Ярец, А. А. Оценка обеспеченности витамином Д населения Гомельской области в разные сезонные периоды / А. А. Ярец, В. Н. Бортновский, Ю. И. Ярец // Проблемы здоровья и экологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 76–84.

5 Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review / D. Gallo, L. Mortara, M. B. Gariboldi [et al.] // J Endocrinol Invest. –2020. – Vol. 43, № 4. – P. 413–429. doi:10.1007/s40618-019-01123-5.
6 Краснопольская, К. В. Распространенность гиповитаминоза D и его связь с тиреоидной патологией у женщин, страдающих бесплодием / К. В. Краснопольская, М. Р. Оразов, Ф. Ф. Бурумкулова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 67–73.
7 Pludowski, P. Vitamin D Supplementation: A Review of the Evidence Arguing for a Daily Dose of 2000 International Units (50 µg) of Vitamin D for Adults in the General Population / P. Pludowski, W. B. Grant, S. N. Karras [et al.] // Nutrients. – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 391.

References

1 Yakubouski SV, Kondratzenko HH, Salko OB, et al. Epidemiology of benign thyroid disease in the adult population of the Republic of Belarus: an analysis of nationwide statistical data for the period 2009–2019 [Epidemiologiya dobrokachestvennykh zabolevaniy schitovidnoy zhelezy u vzroslogo naseleniya Respubliki Belarus': analiz obchinatsional'nykh statisticheskikh dannykh za period 2009–2019 gg.]. *Probl Endokrinol.* 2022;68(3):30–43. doi:10.14341/probl12844.
2 Gonchar NL, Gerasimovich NV. Analysis of thyroid pathology morbidity among the population of the Brest region for the period 2015–2020 [Analiz zabolevaemosti patologiyamy schitovidnoy zhelezy naseleniya Brestskoy oblasti za period 2015–2020 gg.] [Internet]. Minsk: Electronic resource available from: http://elib.bsu.by. [cited 2026 Apr 10].
3 Rozhko AV, ed. Modern problems of radiation medicine: from science to practice: proceedings of the Rep. Sci.-Pract. Conf. with Int. participation, Gomel, Nov 21, 2025 [Sovremennye problemy radiatsionnoy meditsiny: ot nauki k praktike: materialy Resp. nauch.-prakt. konf. s mezhdunap. uchastiem, Gomel', 21 noiabr. 2025 g.]. Gomel: State Institution "Scientific-Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology"; 2025. 160 p.
4 Yarets AA, Bortnovskyi VN, Yarets YuI. Assessment of vitamin D sufficiency in the population of the Gomel region in different seasonal periods [Otsenka obespechennosti Vitaminom D naseleniya Gomel'skoy oblasti v raznye sezonne periode]. *Zdorovye Ekol.* 2025;22(2):76–84.
5 Gallo D, Mortara L, Gariboldi MB, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(4):413–429. doi:10.1007/s40618-019-01123-5.
6 Krasnopol'skaya KV, Orazov MR, Burumkulova FF. Prevalence of vitamin D insufficiency and its relationship with thyroid pathology in women suffering from infertility [Rasprostrannyonost' Gipovitaminoza D i ego svyaz' s tiroidnoy patologiyey u zhenshchin, stradayushchikh besplodiey]. *Ross Vests Okush Ginekol*. 2021;21(3):67–73.
7 Pludowski P, Grant WB, Karras SN, et al. Vitamin D Supplementation: A Review of the Evidence Arguing for a Daily Dose of 2000 International Units (50 µg) of Vitamin D for Adults in the General Population. *Nutrients.* 2024;16(3):391.

CORRELATION ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVEL AND THYROID FUNCTION INDICATORS

N. A. Doroshkova[1], N. S. Myshkovets[1], L. N. Alekseyko[1], Yu. I. Yarets[2], O. E. Kuznetsov[3]

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

[2]Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

[3]Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus, Grodno

Background. The population of Belarus is characterized by vitamin D deficiency, which is accompanied by a weakening of the modulating effects of calcitriol. This can act as a trigger factor in the development of thyroid pathologies.

Objective. To define the relationship between vitamin D level and thyroid function indicators.

Materials and Methods. Data from the diagnostic laboratory of the State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology» (RSPC RM&HE) from December 2025 to February 2026 were used. Statistical analysis was performed using Jamovi. Correlation analysis was carried out in accordance with Spearman's rank correlation coefficient.

Results. In women, vitamin D deficiency in the range of <20 ng/ml was found in 41.90 %; in men – 49.09 %. Deviations in TSH level were noted in 11.55 % of women and 3.85 % of men. In women, deviations from the norm of free T4 were found in 6.3 % of cases, and an excess of anti-TPO antibodies was found in 21 %, which is 4 times more than in men (5.55 %).

Results of correlation analysis: a significant weak positive correlation between vitamin D level and anti-TPO antibodies ($\rho = 0.163^*$, $p = 0.040^*$). The correlation between vitamin D level and free T_4 is close to moderate ($\rho = 0.208^*$, $p = 0.004^*$). A negative correlation was established between TSH level and free T_4 ($\rho = -0.140$, $p = 0.039^*$).

Conclusions. Vitamin D deficiency was detected in more than 75 % of patients. A significant positive correlation was established between vitamin D level and the concentration of anti-TPO antibodies and free T_4.

Keywords: thyroiditis, vitamin D, thyroid gland, correlation analysis.

УДК 577.112.38:577.19

ОСОБЕННОСТИ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ КВЕРЦЕТИНА С БЕЛКАМИ

О. В. Ишутина, В. В. Хрусталёв

Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Введение. По накопившимся данным кверцетин способен оказывать разнообразные эффекты на организм человека, выступая не только в качестве антиоксиданта. Нами были проанализированы многочисленные исследования, свидетельствующие о множественности мишеней для кверцетина в организме человека.

Цель исследования. определить аминокислотные остатки, преимущественно связывающиеся с кверцетином, и аминокислотные мотивы вокруг них.

Материалы и методы. Использованы 42 файла из Protein Data Bank, содержащих сведения о трехмерном строении комплексов кверцетина с белками. Определена вторичная структура и взаимодействующие с кверцетином аминокислотные остатки, выявлены частоты встречаемости аминокислотных остатков в сайтах связывания кверцетина.

Произвели генерацию мотивов для связывания и поиск мотивов для связывания кверцетина. Провели молекулярный докинг на сайте SwissDock с помощью алгоритма Attractive Cavities.

Результаты. В результате проделанной работы был доказан факт предпочтительного связывания кверцетина с аминокислотными остатками фенилаланина, гистидина и изолейцина, найдены аминокислотные мотивы вокруг этих остатков и белки, в которых эти мотивы частично воспроизводятся. Доказано, что в сайтах связывания кверцетина чаще встречается β-структура.

Заключение. Первичный скрининг позволил сформировать выборки белков человека, содержащих мотивы для сайтов связывания кверцетина.

Ключевые слова: кверцетин, докинг, вторичная структура, аминокислотные остатки, мотивы сайтов связывания.

Введение

Полифенолы обладают широким спектром биологической и фармакологической активности и в первую очередь антиоксидантной активностью, позволяющей регулировать редок-баланс клетки. Антиоксидантные свойства этих соединений обеспечивают благоприятное протекание важнейших физиологических процессов, определяют эффекты этих компонентов диеты при сердечно-сосудистых заболеваниях, старении, воспалительных процессах [1].

Кверцетин – это природное полифенольное соединение флавоноидной группы, которое является перспективным и мощным фармакологически активным веществом.

По накопившимся данным кверцетин способен оказывать разнообразные эффекты на организм человека, выступая не только в качестве антиоксиданта, но и оказывая благотворное воздействие на регуляцию гликолипидного обмена, ингибирование липогенеза, усиление термогенеза, восстановление целостности клеточной мембраны, снижение резистентности к инсулину, модулирование кишечной микробиоты [2].

Материалы и методы исследования

На сайте Protein Data Bank было найдено 42 файла, содержащих сведения о трехмерном строении комплексов кверцетина с белками. На данный момент времени выборка является исчерпывающей.

Вторичная структура определялась на сервере USSA (Uncomplicated Secondary Structure Assessment) Белорусского государственного медицинского университета (http://pent-unfold.bsmu.by/ussa) на основании исходных данных о координатах атомов из файлов PDB, алгоритм получал сведения о паттерне водородных связей и поворотах полипептидной цепи, что позволяло определить границы элементов вторичной структуры.

Взаимодействующие с кверцетином аминокислотные остатки определяли с помощью PLIP – веб-сервера с открытым исходным кодом, который находит и визуализирует разнообразные взаимодействия между белками и лигандами на 3D-структурах.

Частоты встречаемости аминокислотных остатков в сайтах связывания кверцетина сравнивали со средним аминокислотным составом белков. Точно так же, с помощью *t*-теста для относительных величин, судили о предпочтительности нахождения связывающих аминокислотных остатков в элементах вторичной структуры.

Генерация мотивов для связывания проводилась путем расчета частот использования аминокислотных остатков в каждой из пяти позиций до связывателя и в каждой из пяти позиций после связывателя по всей использованной выборке белков. Эти частоты сравнивались с аналогичными для контрольной выборки, состоящей из остатков, с которыми кверцетин контактов не давал.

Описанная методика ранее была применена нами для анализа сайтов связывания белками катионов марганца и магния [3], молекул этанола [4]. Таким способом собирается информация о микроокружении «активных» связывателей и отфильтровывается «шум» от случайным образом оказавшихся вблизи лиганда аминокислотных остатках.

Поиск мотивов (повторяющихся коротких консервативных аминокислотных последовательностей) для связывания кверцетина осуществляли с помощью Motif search – вычислительного метода, используемого для обнаружения мотивов в белковых молекулах на основании их поиска в международных базах данных. Скрининг проводили по базе данных KEGG genes белков человека.

Молекулярный докинг проводили на сайте SwissDock с помощью алгоритма Attractive Cavities.

Результаты и их обсуждение

В результате проделанной работы был доказан факт предпочтительного связывания кверцетина (рисунок 1) с аминокислотными остатками фенилаланина ($p < 0{,}0001$), гистидина ($p = 0{,}0037$) и изолейцина ($p = 0{,}0081$).

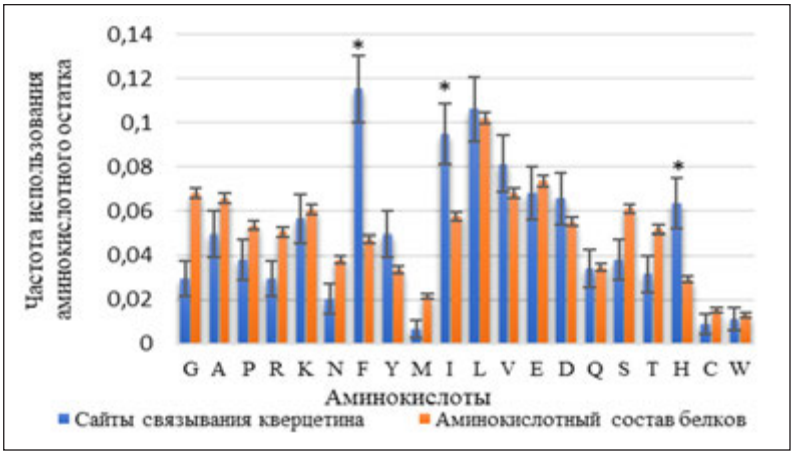

Рисунок 1 – Аминокислотный состав сайтов связывания кверцетина. Достоверные отличия ($p < 0,05$) обозначены звездочкой

Figure 1 – Amino acid composition of quercetin binding sites. Significant differences ($p < 0.05$) are indicated by an asterisk

Также нами было доказано, что в сайтах связывания кверцетина достоверно чаще встречается β-структура ($p < 0,0001$) и реже – альфа-спираль ($p = 0,0008$), что отражено на рисунке 2.

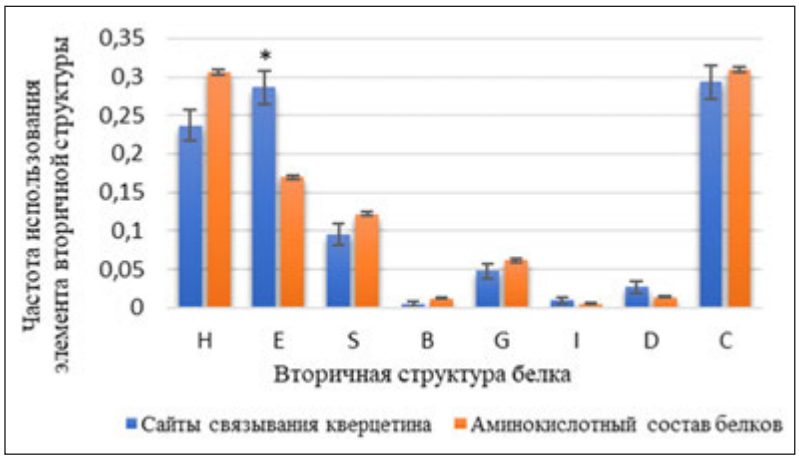

Рисунок 2 – Вторичная структура в сайтах связывания кверцетина. Достоверные отличия ($p < 0,05$) обозначены звездочкой:
H – α-спираль, E – β-структура (тяж), S – изгиб, B – β-мостик, G – спираль 3/10, I – π-спираль, D – внутренняя неупорядоченная область, C – петля

Figure 2 – Secondary structure at quercetin binding sites. Significant differences ($p < 0.05$) are marked with an asterisk:
H is the α-helix, E is the β-structure (strand), S is the bend, B is the β-bridge, G is the 3/10 helix, I is the π-helix, D is the internal disordered region, and C is the loop

Далее нами были найдены мотивы вокруг связывающих кверцетин остатков фенилаланина, гистидина и изолейцина. Затем – белки, в которых эти мотивы частично воспроизводятся.

Фенилаланин содержит ароматическое бензольное кольцо, что предопределяет характер его взаимодействий с кверцетином. Между ароматическими кольцами кверцетина (катехольным кольцом B) и бензольным кольцом фенилаланина образуются π-π взаимодействия (stacking).

Выявленный мотив для связывания кверцетина остатком фенилаланина: Q-G-D-H-D-F-I-S-M-T-C. Перебор всех возможных комбинаций привёл к следующим результатам. Шестизначные мо-

тивы обнаружены у 5 белков, а пятизначные – у 114. Важно отметить, что в выявленном мотиве присутствует не только сам фенилаланин, но и гистидин с изолейцином.

Среди белков, в которых обнаружены шестизначные мотивы, наибольший интерес вызывает CD44 antigen isoform 1 precursor – антиген CD44 (содержит мотив D-X-D-F-I-S-X-T (D-E-D-F-I-S-S-T) – мембранный клеточный рецептор, играющий роль во взаимодействии клеток, клеточной адгезии и миграции, помогая им воспринимать изменения в микроокружении ткани и реагировать на них. Участвует в широком спектре клеточных функций, включая активацию, рециркуляцию и миграцию Т-лимфоцитов, гемопоэз, воспаление и реакцию на бактериальную инфекцию.

К таким эффекторам относятся PKN2, RhoGTPазы RAC1 и RHOA, Rho-киназы и фосфолипаза C, которые координируют сигнальные пути, способствующие мобилизации кальция и реорганизации актин-опосредованного цитоскелета, необходимой для миграции и адгезии клеток. Обнаружен в фибробластах и моче (на белковом уровне). Обнаружен в плаценте (на белковом уровне).

Изоформа 10 (эпителиальная изоформа) экспрессируется клетками эпителия и в высокой степени экспрессируется в карциномах. Экспрессия подавляется в клетках нейробластомы. Экспрессируется в развивающейся сетчатке в период с 16 по 19 неделю после зачатия, в частности, во внешней нейробластической зоне, внутренней нейробластической зоне, межфоторецепторной зоне и пигментном эпителии сетчатки (на белковом уровне) [5].

Гистидин – аминокислота, содержащая имидазольное кольцо, которое может выступать и как донор, и как акцептор водородных связей, а также участвует в координации металлов.

Гидроксильные группы кверцетина (–OH) в 3’ и 4’ положении кольца B способны образовывать прочные водородные связи с атомом азота в имидазольном кольце гистидина.

Гистидин способен связывать металлы (Cu^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}) в активных центрах ферментов, а кверцетин, являясь хелатором, конкурирует за связывание с этими ионами или образует тройные комплексы (металл-гистидин-кверцетин), что приводит к ингибированию фермента (например, металлопротеаз). Выявленный нами мотив для связывания кверцетина остатком гистидина: L-M-I-R-Q-H-R-W-W-W-A. Перебор всех возможных комбинаций привел к следующим результатам. Семизначные мотивы обнаружены у 2 белков, шестизначные мотивы обнаружены у 5 белков, а пятизначные – у 70. В мотиве вокруг остатка изолейцина присутствует остаток изолейцина.

Белки, в которых обнаружены семизначные мотивы с гистидином: salt inducible kinase (индуцируемая солью киназа 1 (SIK1)) и salt inducible kinase 1B (putative) индуцируемая солью киназа 1B (SIK1B)).

Соль-индуцируемые киназы (SIK) принадлежат к семейству AMP-активируемых протеинкиназ (AMPK). При внеклеточных сигналах, воздействующих на мембранные рецепторы, или физиологических изменениях, таких как дефицит энергии, инсулин или глюкагон, SIK могут активироваться, подвергаясь фосфорилированию и аутофосфорилированию.

Все SIK повсеместно экспрессируются в тканях человека. SIK1 может регулироваться множеством стимулов, включая высокую концентрацию соли, адренокортикотропный гормон (АКТГ), глюкагон. SIK1 также экспрессируются в кератиноцитах и ингибирование активности киназы SIK1 в кератиноцитах способствует экспрессии SIK1 в кератиноцитах in vitro [6].

Salt inducible kinase 1B (putative) серин/треонин-протеинкиназа (SIK1B) экспрессируется в надпочечниках, печени и 25 других тканях [5].

Ceramide kinase (церамид киназа) имеет шестизначный мотив связывания с кверцетином с остатком гистидина R-X-H-R-W-X-W-A (RRHRWKWA), является центральным вторичным мессенджером сигнального пути сфингомиелина. Сфингомиелин и его гидролизованный метаболит — церамид образуют сигнальную систему на основе сфингомиелина, в которой церамид выступает в качестве центрального вторичного мессенджера [7].

Из множества метаболитов сфингомиелина, в частности, было показано, что церамид стимулирует гибель клеток [8].

Гидролиз сфингомиелина способен приводить к образованию церамидфосфата или церамида, образующегося в результате действия фосфатидатфосфогидролазы на церамидфосфат, церамид способен модулировать пролиферацию кератиноцитов [9].

Изолейцин – это гидрофобная алифатическая разветвленная аминокислота. Кверцетин и изолейцин взаимодействуют между собой за счёт образования гидрофобных контактов.

Ароматические системы кверцетина не растворимы в воде и совместно с боковой цепью изолейцина стремятся минимизировать контакт с водным окружением, контактируя друг с другом.

Гидрофобные взаимодействия способствуют стабилизации комплексов кверцетина с белками.

Выявленный мотив для связывания кверцетина остатком изолейцина: P-T-S-E-F-I-T-Q-H-G-W. Перебор всех возможных комбинаций привёл к следующим результатам. Шестизначные мотивы обнаружены у 28 белков, а пятизначные – у 268. Наибольший интерес представил шестизначный мотив PTSSFITT(P-T-S-X-F-I-T-X) с остатком изолейцина в активном центре N-acetyltransferase 2 – *N*- ацетилтрансферазы 2. В мотиве с изолейцином в центральной позиции присутствуют фенилаланин и гистидин.

N-ацетилтрансферазы (NAT) – это ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, для которых описаны три различных ферментативных активности. Первая включает *N*-ацетилирование ариламинов и арилгидразинов, зависящее от ацетил-кофермента А (CoA), – реакция, обычно связанная с детоксикацией ксенобиотиков. Вторая также зависит от ацетил-CoA и включает *O*-ацетилирование *N*-гидроксиариламинов, обычно образующихся в результате *N*-окисления ариламинов ферментами цитохрома P450. Третья представляет собой независимый от ацетил-CoA *N,O*-ацетилтрансфер, осуществляемый на *N*-арилгидроксамовых кислотах, генерирующий высокореактивные мутагенные соединения, которые связываются с ДНК. NAT играют важную роль в метаболизме и детоксикации ксенобиотиков и терапевтических препаратов, а также связаны с риском развития рака из-за своей роли в активации или детоксикации канцерогенов и их взаимодействия с химическими веществами окружающей среды.

У человека охарактеризованы два гена NAT (NAT1 и NAT2). NAT2 рассматривается как типичный фермент, метаболизирующий ксенобиотики, базальный уровень мРНК NAT2 можно обнаружить в большинстве тканей [10].

N-ацетилтрансфераза 2 (NAT 2) может быть вовлечена в патогенез аллергического контактного дерматита [1].

Как видно на рисунке 3, по результатам молекулярного докинга молекула кверцетина занимает ту же самую полость, что и молекула CoA.

а *б*

Рисунок 3 – Трехмерная структура N-ацетилтрансферазы 2 человека со связанным CoA (*а*), результаты молекулярного докинга кверцетина к этой структуре (*б*)

Figure 3 – Three-dimensional structure of human N-acetyltransferase 2 with bound CoA (*a*), results of molecular docking of quercetin to this structure (*b*)

Аминокислотные остатки из выявленного нами мотива непосредственно взаимодействуют как с CoA (Рисунок 3а), так и с кверцетином (рисунок 3, *б*). Справедливость использованного в данной работе метода поиска белков, способных связывать кверцетин, в данном случае подтверждена экспериментально. Активность NAT2 у когорты волонтеров повышалась в ответ на введение кверцетина [11]. Этот эффект может быть как прямым (за счет связывания кверцетина с NAT2), так и опосредованным. Если верить расчетам SwissDock, лучший комплекс NAT2 с кверцетином оценен по параметру, близкому к энергии связывания (SwissParamScore), на –7,15, а лучший комплекс с ацетил-КоА – на –9,35. В таком случае речь может идти о том, что кверцетин будет вызывать конформационные изменения в сайте связывания CoA, но сам затем будет легко вытесняться из него натуральным лигандом. Однако точность подобных расчетов вызывает существенные сомнения, хотя бы потому, что докинг проводился к структуре, которая уже подверглась конформационным перестройкам за счет связывания с CoA. Тем не менее, мотив для связывания кверцетина находится именно в этой полости.

Антиоксидантные эффекты флавоноидов объясняются их способностью с высокой скоростью инактивировать свободные радикалы. Механизм(ы) одно- или двухэлектронных окислительно-восстановительных реакций кверцетина определяются структурой его молекулы, природой образующихся свободных радикалов, условиями среды (pH, температура), а скорость образования промежуточного феноксильного радикала – энтальпией диссоциации фенольной OH-группы флавоноида [12].

Ранее нами были проведены исследования in vitro и установлено, что кверцетин и его микроструктурированные формы эффективно предотвращали повреждение ДНК в ядрах кератиноцитов, подвергнутых воздействию tBHP. Максимальная эффективность мембранопротекторного действия микроструктурированного кверцетина наблюдалась при добавлении его непосредственно перед tBHP, тогда как для проявления максимальной эффективности нативного кверцетина была необходима преинкубация. Покрытие кверцетина оболочкой $(PAH/PSS)_4$ или $(Hit/DS)_4$ повышает биодоступность и не препятствует реализации его антиоксидантных свойств [13].

Также оценивали целостность клеток по выходу лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при воздействии ГТБ в присутствии нативного или микроструктурированного кверцетина или без такового. Исследования проводили с культивируемыми кератиноцитами, выращенными в 24-луночных планшетах. Эффективность защитного действия нативного кверцетина в случае его 30-минутной преинкубации с клетками была такая же, как у микроструктурированных форм кверцетина, добавленных одновременно с ГТБ (0,5 мМ) [14].

Наши исследования подтверждают цитопротекорные свойства кверцетина, проведенный анализ мотивов связывания кверцетина с аминокислотами дает возможность определить места для его связывания с белками и выявить более устойчивые и биодоступные формы кверцетина. Цитопротекторный эффект кверцентин может проявлять не только за счет собственных антиоксидантных свойств, но и за счет модуляции определенных путей передачи сигнала, включая воздействие на некоторые рецепторы (CD44), киназы (церамид киназа) и трансефразы (*N*-ацетилтрансфераза 2).

Выводы

Доказан факт предпочтительного связывания кверцетина с такими аминокислотными остатками, как фенилаланин, гистидин и изолейцин.

Доказан факт предпочтительного нахождения аминокислотных остатков, связывающих кверцетин, в бета-тяжах, а не в альфа-спиралях.

Найдены мотивы для связывания кверцетина с АК остатками фенилаланина (Q-G-D-H-D-F-I-S-M-T-C), гистидина (L-M-I-R-Q-H-R-W-W-W-A) и изолейцина (P-T-S-E-F-I-T-Q-H-G-W).

Первичный скрининг позволил сформировать выборки белков человека, содержащих мотивы для сайтов связывания кверцетина: 452 белка с мотивами, содержащими 5, 6 или 7 совпадающих остатков, из них 40 высоковероятных (с мотивами, содержащими 6 или 7 совпадающих остатков).

Список использованных источников

1. Nacak, M. Human arylamine N-acetyltransferase 2 polymorphism and susceptibility to allergic contact dermatitis. / M. Nacak, Z. Erbagci, A. S. Aynacioglu / International Journal of Dermatology // – 2006. – Vol. 45, N3. – P. 323–326.
2. The bioavailability, absorption, metabolism, and regulation of glucolipid metabolism disorders by quercetin and its important glycosides. / Zh.Xiaoai, D.Guiyuan , R.Shuncheng [et al.] // Food Chemistry. – 2024. – Vol. 2. – P. 458.
3. Khrustalev, V. V. Magnesium and manganese binding sites on proteins have the same predominant motif of secondary structure. / V. V. Khrustalev, E. V. Barkovsky, T. A. Khrustaleva // Journal of Theoretical Biology. – 2016. – Vol. 395. – P. 174–185.
4. Khrustalev, V. V. Ethanol binding sites on proteins / V. V. Khrustalev, T. A. Khrustaleva, S. V. Lelevich // Journal of Molecular Graphics and Modelling. – 2017. – Vol. 78. – P. 187–194.
5. National Library of Medicine National Center for biotechnology Information [Electronic resource]: обращения 17.04.2026).
6. Huang, D. Inhibition of SIK1 Alleviates the Pathologies of Psoriasis by Disrupting IL-17 Signaling. / D. Huang, H. Sun, L. Su, F. Yang [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2025. – Vol. 6. – P. 1–11.
7. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025 [Electronic resource]: https://www.uniprot.org. https://www.ncbi.nlm.nih.gov. (дата обращения 17.04.2026).
8. Wanner, R. Keratinocytes Rapidly Readjust Ceramide–Sphingomyelin Homeostasis and Contain a Phosphatidylcholine–Sphingomyelin Transacylase. / R. Wanner, M. Peiser, B. Wittig. // Journal of Investigative Dermatology. – 2004. – Vol. 122, N3. – P. 773–782.
9. Potential Role for Ceramide in the Regulation of Mouse Epidermal Keratinocyte Proliferation and Differentiation. / E. Jung, R. D. Griner, R. Mann-Blakeney, W. B. Bollag. // Journal of Investigative Dermatology. – 1998. – Vol. 110, N 4. – P. 318–323.
10. McDonagh, E. M. PharmGKB Summary: Very Important Pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. // E. M. McDonagh, M. S. Boukouvala, E. Aklillu [et. al] // Pharmacogenet Genomics. – 2014. – Vol. 8, N 8. – P. 409–425.
11. Simultaneous action of the flavonoid quercetin on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, N-acetyltransferase and xanthine oxidase activity in healthy volunteers. / Y. Chen, P. Xiao, D. S. Ou-Yang [et. al]// Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2009. – Vol. 36, N 8. – P. 828–833.
12. Вейко, А. Г. Квантово-химическое моделирование электронной структуры кверцетина и ингибирование кверцетином и комплексом кверцетин–гидроксипропил-β-циклодекстрин перекисного окисления липидов в митохондриях и эритроцитах крыс / А. Г. Вейко, Т. В. Ильич, Е. А. Лапшина [и др.] // Вести национальной академии наук Беларуси. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 500–512.
13. Защитное действие нативного и включенного в состав микрочастиц кверцетина при инициировании окислительного стресса в кератиноцитах человека / О. В. Ишутина, Т. В. Костюк, А. И. Потапович, В. А. Костюк // Биохимия и молекулярная биология / Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие Институт биохимии биологически активных соединений НАН РБ; редкол.: О. Е. Кузнецов (гл. ред.) [и др.]. – 2025. – Т. 4. – С. 32–34.
14. Защитное действие нативного и микроструктурированного кверцетина при инициировании окислительного стресса в кератиноцитах человека / О. В. Ишутина, Т. Г. Шутова, В. А. Костюк // Сборник материалов Межвузовского научного симпозиума с международным участием, посвященный 110-летию со дня рождения академика Н. И. Аринчина; отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно: ГрГМУ, – 2024. – С. 98–100.

Referens

1 Nakak M, Erbagci Z, Aynacioglu AS. Human arylamine N-acetyltransferase 2 polymorphism and susceptibility to allergic contact dermatitis. *Int J Dermatol*. 2006;45(3):323-326.
2 Xiaoai Zh, Guiyuan D, Shuncheng R, et al. The bioavailability, absorption, metabolism, and regulation of glucolipid metabolism disorders by quercetin and its important glycosides. *Food Chem*. 2024;2-458.
3 Khrustalev VV, Barkovsky EV, Khrustaleva TA. Magnesium and manganese binding sites on proteins have the same predominant motif of secondary structure. *J Theor Biol*. 2016;395:174-185.
4 Khrustalev VV, Khrustaleva TA, Lelevich SV. Ethanol binding sites on proteins. *J Mol Graph Model*. 2017;78:187-194.
5 National Center for Biotechnology Information. Accessed April 17, 2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov
6 Huang D, Sun H, Su L, Yang F, et al. Inhibition of SIK1 alleviates the pathologies of psoriasis by disrupting IL-17 signaling. *Mediators Inflamm*. 2025;6:1-11.
7 UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025. Accessed April 17, 2026. https://www.uniprot.org
8 Wanner R, Peiser M, Wittig B. Keratinocytes rapidly readjust ceramide-sphingomyelin homeostasis and contain a phosphatidylcholine-sphingomyelin transacylase. J Investig Dermatol. 2004;122(3):773-782.

9 Jung E, Griner RD, Mann-Blakeney R, Bollag WB. Potential role for ceramide in the regulation of mouse epidermal keratinocyte proliferation and differentiation. *J Investig Dermatol*. 1998;110(4):318-323.
10 McDonagh EM, Boukouvala MS, Aklillu E, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(8):409-425.
11 Chen Y, Xiao P, Ou-Yang DS, et al. Simultaneous action of the flavonoid quercetin on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, N-acetyltransferase and xanthine oxidase activity in healthy volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(8):828-833. Фармакология
12 Veiko AG, Ilich TV, Lapshina EA. Kbantovo-khimicheskoe modelirovanie elektronnei struktury kvertsetina i ingibirovanie kvertsetinom i kompleksom kvertsetin-gidroksipropil-beta-tsiklodekstrin perekisnogo okisleniya lipidov v mittkhondriakh i erytrotsitakh krys. *Vest Nats Akademii Nauk Belarusi.* 2018;63(4):500-512. (In Russ.)
13 Ishutina OV, Kostiuk TV, Potapovich AI, Kostiuk VA. Zashchitnoe deistvie nativnogo i vklyuchennogo v sostav mikrouchastits kvertsetina pri initsiirovani okislitel'nogo stressa v keratintsitakh cheloveka. *Biokhimiia i Molekuliarnaia Biologiia.* 2025;4:32-34. Материалы симпозиума
14 Ishutina OV, Shutova TG, Kostiuk VA. Zashchitnoe deistvie nativnogo i mikrostukturirivannogo kvertsetina pri initsiirovani okislitel'nogo stressa v keratintsitakh cheloveka. Sbornik Materialov MezhdVuzovskogo Nauchnogo Simpoziuma s Mezhdunarodnym Uchastiem, Posviashchennyĭ 110-letiu so dnia rozhdeniia akademika N.I.Arinchina. Grodno: GrGMU; 2024:98-100.

PROPERTIES OF QUERCETIN BINDING SITES ON PROTEINS

O. V. Ishutina, V. V. Khrustalev
Belarusian State University, Minsk, Belarus

Background. Based on accumulated data, quercetin is capable of exerting a variety of effects on the human body, acting not only as an antioxidant. We analyzed numerous studies demonstrating the multiple targets of quercetin in the human body.

Aim of the study: to identify the amino acid residues that preferentially bind quercetin and amino acid motifs around them.

Materials and Methods. Forty-two files containing information on the three-dimensional structure of quercetin-protein complexes were found. The secondary structure and amino acid residues interacting with quercetin were determined, and the frequencies of amino acid residues in quercetin-binding sites were identified.

Binding motifs were generated and a search for binding motifs for quercetin was performed. Molecular docking was performed on the SwissDock website using the Attractive Cavities algorithm.

Results. This study demonstrated the preferential binding of quercetin to phenylalanine, histidine, and isoleucine amino acid residues. Amino acid motifs around these residues and proteins in which those motifs are partially reproduced were identified. It was demonstrated that the β-structure is more common in quercetin-binding sites.

Conclusion. Primary screening allowed us to generate a sample of human proteins containing motifs for quercetin-binding sites.

Keywords: quercetin, docking, secondary structure, amino acid residues, binding site motifs.

УДК 616.72-089.844-77-06-022:616.72-008.8-078.083.3

АНАЛИЗ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

С. А. Костюк, А. К. Лямцева, О. С. Полуян, А. Н. Бенько

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Беларусь

Введение. Дифференциальная диагностика перипротезной инфекции и асептической нестабильности после эндопротезирования крупных суставов остается актуальной клинической проблемой. Лабораторные показатели синовиальной жидкости могут быть включены в диагностический алгоритм для своевременного выявления этиологии нестабильности эндопротеза.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ общего количества лейкоцитов, процентного содержания нейтрофилов, концентрации D-лактата и глюкозы в синовиальной жидкости пациентов с клиническими признаками нестабильности эндопротеза и выделить диагностически значимые критерии для дифференциальной диагностики между инфекцией, обусловленной эндопротезированием (МКБ-10 – T84.5) и осложнением механического происхождения после эндопротезирования (МКБ-10 – T84.0).

Материал и методы. В синовиальной жидкости 158 пациентов (112 – с признаками перипротезной инфекции, 46 – с асептической нестабильностью) после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава определяли цитоз (камера Горяева), лейкоцитарную формулу (окраска по Романовскому–Гимзе), биохимические исследования (концентрация D-лактата и глюкозы).

Результаты. Установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по клеточным и биохимическим показателям синовиальной жидкости, а также синовиально-сывороточному коэффициенту глюкозы ($p < 0{,}001$). По данным ROC-анализа были определены пороговые уровни, позволяющие проводить дифференциальную диагностику между перипротезной инфекцией и асептической нестабильностью компонентов эндопротеза.

Выводы. Изученные показатели синовиальной жидкости могут быть рекомендованы как высокоспецифичные критерии дифференциальной диагностики осложнений после эндопротезирования крупных суставов.

Ключевые слова. Синовиальная жидкость, перипротезная инфекция, асептическая нестабильность, эндопротезирование суставов, диагностика.

Введение

Эндопротезирование суставов является одной из наиболее часто выполняемых процедур в современной ортопедии. Однако ключевой проблемой остаются инфекционные осложнения: в мире они развиваются у 0,5–2 % пациентов после первичного эндопротезирования, а при ревизионных (повторных) вмешательствах этот показатель возрастает до 10 % [1, 2].

Анализ синовиальной жидкости, включающий определение количества лейкоцитов, процентного содержания нейтрофилов, уровня D-лактата и глюкозы, позволяет провести дифференциальную диагностику между перипротезной инфекцией (ППИ) (МКБ-10 – T84.5 Инфекция и воспалительная реакция, обусловленные эндопротезированием) и асептической нестабильностью (МКБ-10 – T84.0 Осложнение механического происхождения, связанное с внутренним суставным протезом), что служит основой для определения оптимальной хирургической тактики (одно- или двухэтапное ревизионное лечение).

При ППИ отмечается значительное повышение количества лейкоцитов в синовиальной жидкости (как правило, более 1700–2800 клеток/мкл) и процентного содержания нейтрофилов (свыше 65–81 %),

что отражает воспалительный процесс, вызванный инфекцией [3]. Для асептической нестабильности характерны низкие значения данных показателей (лейкоциты менее 1000–1300 клеток/мкл, нейтрофилы ниже 30–40 %), с преобладанием лимфоцитов и моноцитов [4]. Эти параметры обладают высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики ППИ и позволяют с высокой точностью дифференцировать инфекцию от асептических причин нестабильности [5].

В последние годы особое внимание уделяется D-лактату как специфическому маркеру бактериальной контаминации [6]. Его повышение в синовиальной жидкости (концентрация превышает 1,3 ммоль/л) свидетельствует о наличии бактериальной инфекции и обладает высокой чувствительностью (более 90 %) и специфичностью (от 78 % до 88 %) для диагностики ППИ. D-лактат особенно информативен при диагностике инфекций, вызванных высоковирулентными патогенами, и может использоваться как экспресс-тест для выявления ППИ [7].

Уровень глюкозы в синовиальной жидкости является другим важным биохимическим показателем. При инфекции ее концентрация значительно снижается вследствие активного потребления микроорганизмами, тогда как при асептической нестабильности сохраняется нормальный уровень, близкий к сывороточному [8].

В исследовании Sabater-Martos и соавт. [9] была изучена диагностическая ценность уровня глюкозы в синовиальной жидкости при острой ППИ. В когорте из 78 пациентов диагностическая чувствительность метода составила 75 %, диагностическая специфичность – 90 %. Однако точность определения данного показателя может существенно зависеть от системного уровня глюкозы. Ранее было показано, что колебания уровня глюкозы в сыворотке крови могут изменять концентрацию глюкозы в синовиальной жидкости [10]. Это предположение подтверждается и в более поздних работах: в исследовании Müller и соавт. [11] также наблюдалась тенденция к более высоким значениям глюкозы в синовиальной жидкости у пациентов с сахарным диабетом, хотя различия не достигли статистической значимости. Это подчеркивает необходимость интерпретации синовиальных показателей с учетом уровня глюкозы в крови.

Интеграция клеточных и биохимических маркеров синовиальной жидкости в клиническую практику соответствует концепции персонализированной медицины и позволяет не только повысить точность дифференциальной диагностики ППИ и асептической нестабильности, но и минимизировать риск необоснованных ревизионных вмешательств.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ общего количества лейкоцитов, процентного содержания нейтрофилов, концентрации D-лактата и глюкозы в синовиальной жидкости пациентов с клиническими признаками нестабильности эндопротеза и выделить диагностически значимые критерии для дифференциальной диагностики между инфекцией, обусловленной эндопротезированием (МКБ-10 – Т84.5) и осложнение механического происхождения после эндопротезирования (МКБ-10 – Т84.0).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ»).

В исследование были включены 158 пациентов с клиническими признаками нестабильности эндопротеза, которым в УЗ «Минская областная клиническая больница», было проведено первичное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (УО «БГМУ», протокол № 7 от 28 марта 2025 г.).

Критерии включения в исследование:

- наличие эндопротеза сустава (коленного или тазобедренного);
- клинические проявления осложнений, связанных с эндопротезированием суставов: боль в области эндопротеза, локальный отек тканей, болезненность при пальпации, гиперемия кожных покровов, нарушение функции или наличие свищевого хода;
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

- системные ревматические заболевания в активной фазе;
- прием антибактериальных лекарственных средств менее чем за 14 дней до забора синовиальной жидкости;
- декомпенсированный сахарный диабет (уровень глюкозы крови >11 ммоль/л);
- геморрагический выпот (наличие значительного количества крови в синовиальной жидкости);
- онкологические заболевания костной системы в области эндопротеза.

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие синовиальной жидкости и венозной крови. Забор синовиальной жидкости производили путем пункции сустава через микродоступы 2–4 мм глазным скальпелем. Полученный материал помещали с пробирку с ЭДТА (для определения цитоза и подсчета синовиоцитограммы), с фторидом натрия (для определения глюкозы и D-лактата) и в стерильную пробирку типа эппендорф (для микробиологических исследований). Венозная кровь для определения глюкозы забиралась венепункцией, натощак, в пробирку с фторидом натрия и антикоагулянтом. Образцы центрифугировались при 1500 g в течение 10 мин для получения сыворотки крови.

Критерием разделения пациентов на группы послужили результаты выявления ДНК условно-патогенных возбудителей методом ПЦР в режиме реального времени в синовиальной жидкости или фрагментах синовиальной оболочки. Выделение ДНК проводили с использованием набора «АртДНК Легкий» («АртБиоТех», РБ). ПЦР исследования проводили с применением набора реагента «АмплиПрайм Флороскрин» («АмплиПрайм», РФ) на термоциклере «Rotor-Gene-3000» («Corbett research», Австралия).

Микроскопическое исследование проводилось с подсчетом общего количества лейкоцитов (камера Горяева) и дифференциальной микроскопии окрашенного мазка (окраска по Романовскому-Гимзе):

1) Подсчет количества клеточных элементов в 1 мкл синовиальной жидкости в камере Горяева (определение цитоза).

В пробирку наливали 0,4 мл 0,9%-го раствора NaCI с добавлением уксусной кислоты. С помощью микропипетки вносили 20 мкл синовиальной жидкости (разведение 1:20), содержимое пробирки аккуратно размешивали. Заполняли камеру Горяева и производили подсчет количество клеточных элементов в 40 больших квадратах.

Расчет концентрации лейкоцитов в 1 мкл производили по формуле

$$\text{Концентрация (клеток/мкл)} = (\text{Общее количество клеток} / \text{Количество подсчитанных квадратов}) \times \text{Коэффициент разведения} \times 10.$$

2) Микроскопическое исследование препаратов синовиальной жидкости, окрашенных азур-эозином (с подсчетом синовиоцитограммы).

Для подсчета процентного соотношения клеток осадок переносился на предметное стекло и готовился тонкий мазок, высушивался и окрашивался по Романовскому-Гимзе. Подсчитывались 100 клеток в мазке и рассчитывали процентное содержание нейтрофилов.

Для проведения биохимических исследований образцы синовиальной жидкости предварительно центрифугировались при 600 g в течении 10 мин. Определения концентрации D-лактата проводили с использованием набора «Тест-система D-лактам» («СИВитал», РБ), концентрации глюкозы в синовиальной жидкости и в сыворотке крови проводили с использованием набора реагентов «Глюкоза» («Диасенс», РБ) на микропланшетном фотометре «Sunrise» («Tecan Austria GmbH», Австрия) при длине волны 505 и 570 нм соответственно.

Расчёт синовиально-сывороточного коэффициента производили по формуле

$$\text{Синовиально-сывороточный коэффициент глюкозы (\%)} = (\text{Уровень глюкозы в синовиальной жидкости (ммоль/л)} / \text{Уровень глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л)}) \times 100.$$

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «SPSS», версия 16 («IBM», США). Для тестирования количественных данных на подчинение закону нормального распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Данные не подчинялись закону нормального распределения, что позволило применить для статистической обработки непараметрические методы. Парные сравнения независимых выборок по количественным характеристикам проводили с использованием *U*-критерия Манна–Уитни, для представления полученных данных использовали показатели медианы (Me) и процентилей (Q_{25}/Q_{75}). При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными. Для описания частот выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Доверительные интервалы (95% ДИ) определяли методом Клоппера-Пирсона.

Диагностическую эффективность показателей и выбор их пороговых значений проводили с применением ROC-анализа с расчётом площади под кривой (AUC – area under the curve). С использованием программного обеспечения «MedCalc» («MedCalc Software Ltd», Бельгия) для пороговых значений определяли чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическую ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов, отношение правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR–) результатов, а также общую точность метода с вычислением 95% ДИ.

Результаты

На основании результатов ПЦР исследования сформированы две группы: группа 1 – пациенты с ППИ (положительный результат ПЦР, $n = 112$) и группа 2 – пациенты с асептической нестабильность эндопротеза (отрицательный результат ПЦР, $n = 46$).

Определен видовой состав микроорганизмов, играющих ведущую роль в развитии ППИ после эндопротезирования крупных суставов. Доля условно-патогенных бактерий рода *Staphylococcus* составила 58,0 %, 95% ДИ: 48,3–67,3 % ($n = 65$) случаев, *Streptococcus spp.* – 22,3 %, 95% ДИ: 15,0–31,2 % ($n = 25$) случаев и представителей семейства *Enterobacteriaceae*– 12,5 %, 95% ДИ: 7,0–20,1 % ($n = 14$) случаев.

В таблице 1 представлены результаты микроскопического исследования синовиальной жидкости пациентов, демонстрирующие ключевые изменения клеточного состава.

Таблица 1 – Результаты микроскопического исследования синовиальной жидкости пациентов, Me (Q_{25}/Q_{75})

Table 1 – Results of microscopic examination of patients' synovial fluid, Me (Q_{25}/Q_{75})

Показатель	Группа 1 ($n = 112$)	Группа 2 ($n = 46$)	Уровень значимости, p
Лейкоциты, клеток/мкл	4947 (2300/7815)	1383 (793/1850)	<0,001
Нейтрофилы, %	81,0 (73,0/88,8)	53,5 (29,0/67,3)	<0,001

Сравнение значений изученных показателей позволило установить наличие достоверных отличий между группами пациентов. У пациентов с ППИ наблюдается повышение общего количества лейкоцитов и доли нейтрофилов в синовиальной жидкости, что отражает воспалительный ответ на наличие в области эндопротеза условно-патогенных микроорганизмов. Были установлены диагностические пороги, которые позволяют подтвердить наличие ППИ: количество лейкоцитов более 2000 клеток/мкл (чувствительность – 83,0 %; 95% ДИ: 74,8–89,5 %, специфичность – 82,6 %; 95% ДИ: 68,6-92,2 %), процентное содержание нейтрофилов выше 70% (чувствительность – 82,1 %; 95% ДИ: 73,8–88,7 %, специфичность – 80,4 %; 95% ДИ: 66,1–90,6 %).

По результатам биохимического исследования содержания D-лактата в синовиальной жидкости пациентов была установлена пороговая концентрация для подтверждения наличия ППИ. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты определения концентрации D-лактата в синовиальной жидкости пациентов

Table 2 – Results of D-lactate concentration measurement in patients' synovial fluid

Показатель	Группа 1 (n = 112)	Группа 2 (n = 46)	Уровень значимости, p
D-лактат, ммоль/л, Me (Q_{25}/Q_{75})	2,5 (1,5/3,5)	0,9 (0,7/1,1)	<0,001
≥1,2 ммоль/л, n (%, 95% ДИ)	94 (83,9; 75,8–90,2)	9 (19,6; 9,4–33,9)	

В ходе анализа полученных результатов в группе 1 концентрация D-лактата была статистически значимо выше в сравнении с группой 2 ($p < 0,001$). Оптимальный пороговый уровень концентрации D-лактата, позволяющий дифференцировать ППИ от асептической нестабильности, составил 1,2 ммоль/л (чувствительность – 83,9 %; 95% ДИ: 75,8–90,2 %, специфичность – 80,4 %; 95% ДИ: 66,1–90,7 %).

Сравнительные данные по концентрации глюкозы в синовиальной жидкости и сыворотке крови у пациентов с ППИ и асептической нестабильностью представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты определения концентрации глюкозы в синовиальной жидкости и сыворотке крови пациентов

Table 3 – Results of glucose concentration measurement in patients' synovial fluid and blood serum

Показатель	Группа 1 (n = 112)	Группа 2 (n = 46)	Уровень значимости, p
Глюкоза в синовиальной жидкости, ммоль/л, Me (Q_{25}/Q_{75})	2,1 (1,7/2,6)	3,9 (2,8/4,2)	<0,001
≤2,7 ммоль/л, n (%, 95% ДИ)	95 (84,8; 76,8–90,9)	9 (19,6; 9,4–33,9)	
Глюкоза в сыворотке крови, ммоль/л, Me (Q_{25}/Q_{75})	5,3 (4,9/5,7)	5,5 (5,1/5,7)	0,32
Синовиально-сывороточный коэффициент глюкозы, %, Me (Q_{25}/Q_{75})	39,5 (30,2/48,8)	67,3 (51,9/77,3)	<0,001

Статистический анализ результатов определения уровня глюкозы в синовиальной жидкости позволил выявить достоверное снижение значений данного показателя ($p < 0,001$) у пациентов с наличием ППИ в сравнении с пациентами с асептической нестабильностью. Оптимальный пороговый уровень концентрации глюкозы в синовиальной жидкости, позволяющий дифференцировать данные осложнения, составил 2,7 ммоль/л (чувствительность – 84,8 %, 95% ДИ: 76,8–90,9 %, специфичность – 80,4 %, 95% ДИ: 66,1–90,6 %).

При ППИ уровень глюкозы в синовиальной жидкости снижается, при осложнении механического происхождения – уровень глюкозы в синовиальной жидкости сопоставим с уровнем в сыворотке крови. Для верификации ППИ также был рассчитан синовиально-сывороточный коэффициент глюкозы. Пороговым значением для установления инфекции, обусловленной эндопротезированием являлось снижение данного показателя менее 50 % (чувствительность – 83,0 %, 95% ДИ: 74,8–89,5 %, специфичность – 82,6 %, 95% ДИ: 68,6–92,2 %).

Проведенный ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность всех исследованных показателей синовиальной жидкости (рисунок 1).

Сравнительный анализ показал, что количество лейкоцитов, процентное содержание нейтрофилов, концентрация D-лактата, уровень глюкозы в синовиальной жидкости, а также синовиально-сывороточный коэффициент глюкозы продемонстрировали статистически достоверные различия между группами ($p < 0,001$). При этом уровень глюкозы в сыворотке крови не имел статистически значимых различий ($p > 0,05$), что свидетельствует о наличии локальных изменений в синовиальной жидкости на фоне отсутствия системных сдвигов по концентрации данных показателей. Диагностическая эффективность показателей и их пороговые значения, установленные по оптимальному соотношению чувствительности и специфичности, представлены в таблице 4.

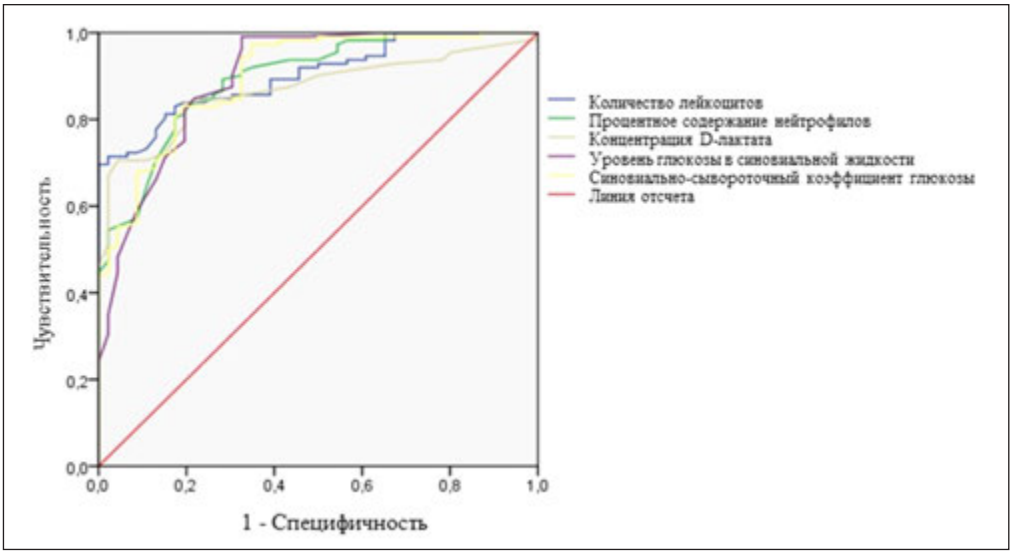

Рисунок 1 – ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и диагностической специфичности изучаемых синовиальных показателей в дифференциальной диагностике осложнений после эндопротезирования суставов

Figure 1 – ROC curves showing the relationship between diagnostic sensitivity and specificity of the studied synovial parameters in the differential diagnosis of complications after endoprosthesis replacement

Таблица 4 – Диагностическая значимость показателей синовиальной жидкости в дифференциальной диагностике осложнений после эндопротезирования, 95% ДИ

Table 4 – Diagnostic value of synovial fluid parameters in the differential diagnosis of complications after endoprosthesis replacement, 95% CI

Показатель	AUC	Порог	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	LR+	LR-	Точность, %
Лейкоциты, клеток/мкл	0,901 (0,856–0,946)	≥2000	83,0 (74,8–89,5)	82,6 (68,6–92,2)	92,1 (86,0–95,6)	66,7 (56,5–75,5)	4,8 (2,5–9,0)	0,2 (0,1–0,3)	82,9 (76,1–88,9)
Нейтрофилы, %	0,894 (0,843–0,945)	≥70	82,1 (73,8–88,7)	80,4 (66,1–90,6)	91,1 (85,0–99,5)	64,9 (54,8–73,8)	4,2 (2,3–7,6)	0,2 (0,2–0,3)	81,7 (74,7–87,4)
D-лактат, ммоль/л	0,869 (0,814–0,924)	≥1,2	83,9 (75,8–90,2)	80,4 (66,1–90,7)	91,3 (85,3–95,0)	67,3 (56,8–76,3)	4,3 (2,4–7,8)	0,2 (0,1–0,3)	82,9 (76,1–88,4)
Глюкоза в синовиальной жидкости, ммоль/л	0,897 (0,841–0,953)	≤2,7	84,8 (76,8–90,9)	80,4 (66,1–90,6)	91,4 (85,4–95,0)	68,5 (57,9–77,5)	4,3 (2,4–7,8)	0,2 (0,1–0,3)	83,5 (76,8–89,0)
Синовиально-сывороточный коэффициент глюкозы, %	0,899 (0,847–0,950)	≤50	83,0 (74,8–89,5)	82,6 (68,6–92,2)	92,1 (86,0–95,6)	66,7 (56,5–75,5)	4,8 (2,5–9,0)	0,2 (0,1–0,3)	82,9 (76,1–88,9)

Наибольшую площадь под кривой продемонстрировал показатель количества лейкоцитов в синовиальной жидкости (клеток/мл) – 0,901 (95% ДИ: 0,856–0,946), что позволяет использовать данный показатель в качестве наиболее информативного. Также высокой диагностической значимостью характеризовались показатели процентного содержания нейтрофилов, уровень D-лактата и концентрация глюкозы в синовиальной жидкости с подсчетом синовиально-сывороточного коэффициента глюкозы.

Заключение

Таким образом, результаты исследования позволили определить диагностические критерии ППИ (МКБ-10 – Т84.5 Инфекция и воспалительная реакция, обусловленные эндопротезированием). К ним относится наличие одного или нескольких из следующих показателей:

- положительный результат ПЦР (выявлении специфического фрагмента ДНК возбудителя).
- в синовиальной жидкости количество лейкоцитов 2000 клеток/мкл и более, относительное содержание нейтрофилов 70 % и более;
- в синовиальной жидкости уровень D-лактата 1,2 ммоль/л и более;
- в синовиальной жидкости уровень глюкозы 2,7 ммоль/л и менее, отношение уровня глюкозы в синовиальной жидкости к ее уровню в сыворотке крови составляет 50% и менее.

Асептическая нестабильность компонентов эндопротеза (МКБ-10 – Т84.0 Осложнение механического происхождения, связанное с внутренним суставным протезом) устанавливается на основании наличия у пациента одного или нескольких показателей:

- отрицательный результат ПЦР (отсутствие специфического фрагмента ДНК возбудителя).
- в синовиальной жидкости количество лейкоцитов 2000 клеток/мкл и менее, относительное содержание нейтрофилов 70 % и менее;
- в синовиальной жидкости уровень D-лактата 1,2 ммоль/л и менее;
- в синовиальной жидкости уровень глюкозы 2,7 ммоль/л и более, отношение уровня глюкозы в синовиальной жидкости к ее уровню в сыворотке крови составляет 50 % и более.

Значительным клиническим преимуществом данных показателей является возможность их быстрого определения в условиях обычной клинической лаборатории, что особенно важно для своевременной диагностики и выбора тактики ведения пациентов с подозрением на инфекционное осложнение после эндопротезирования суставов.

Список использованных источников

1. Tande, A. J. Prosthetic joint infection / A. J. Tande, R. Patel // Clin. Microbiol. Rev. – 2014. – Vol. 27. – P. 302–345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
2. Factors Associated With 20-Year Cumulative Risk of Infection After Aseptic Index Revision Total Knee Arthroplasty / O.B. Nikolaus, P.B. McLendon, A.D. Hanssen [et al.] // J. Arthroplasty. – 2016. – Vol. 31. – P. 872–877. DOI: 10.1016/j.arth.2015.10.025.
3. Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections / G. Balato, V. Franceschini, T. Ascione [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2018. – Vol. 138, iss. 2. – P. 165–171. DOI: 10.1007/s00402-017-2832-6.
4. Analysis of Synovial Fluid Aspirations in Aseptic Loosening and Instability After Total Knee Arthroplasty / Z. K. Christopher, D. Braathen, B. E. Blackburn [et al.] // J. Arthroplasty. – 2025. – Vol. 40, iss. 7. – P. 1875–1880. DOI: 10.1016/j.arth.2024.12.017.
5. Lower synovial leucocyte count and polymorphonuclear percentage reliably differentiate periprosthetic joint infection after unicompartmental knee arthroplasty / S. Donner, G. Matziolis, Y. Gramlich [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2025. – P. 1–8. DOI: 10.1002/ksa.70036.
6. D-лактат – маркер бактериального воспаления нативных и протезированных суставов / С. Б. Карбышева, Л. Г. Григоричева, И. В. Жильцов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 6–14. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-6-14.
7. Synovial Fluid d-Lactate-A Novel Pathogen-Specific Biomarker for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection / S. Karbysheva, K. Yermak, L. Grigoricheva [et al.] // J. Arthroplasty. – 2020. – Vol. 35, iss. 8. – P. 2223–2229.e2. DOI: 10.1016/j.arth.2020.03.016.
8. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria / J. Parvizi, T. L. Tan, K. Goswami [et al.] // J. Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33, iss. 5. – P. 1309–1314.e2. DOI: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
9. Synovial glucose and serum-to-synovial-glucose ratio perform better than other biomarkers for the diagnosis of acute postoperative prosthetic knee infection / M. Sabater-Martos, O. Garcia, L. Boadas [et al.] // J. Bone Joint Infect. – 2025. – Vol. 10. – P. 41–49. DOI: 10.5194/jbji-10-41-2025. b.

10. Brennan, M.B. Septic arthritis in the native joint / M.B. Brennan, J.L. Hsu // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2012. – Vol. 14. – P. 558–565. DOI: 10.1007/s11908-012-0285-1.
11. Synovial pH, lactate, and glucose as adjunct biomarkers to exclude periprosthetic joint infection in hip and knee arthroplasty: a prospective study / D. Müller, J. Aulenbacher, N. Heine [et al.] // J. Bone Jt. Infect. – 2025. – Vol. 10. – P. 293–301. DOI: 10.5194/jbji-10-293-2025.

Reference

1 Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Apr;27(2):302-45. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
2 Nikolaus OB, McLendon PB, Hanssen AD, Mabry TM, Berbari EF, Sierra RJ. Factors Associated With 20-Year Cumulative Risk of Infection After Aseptic Index Revision Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31:872-877. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.025.
3 Balato G, Franceschini V, Ascione T, Lamberti A, Balboni F, Baldini A. Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018 Feb;138(2):165-171. doi: 10.1007/s00402-017-2832-6.
4 Christopher ZK, Braathen D, Blackburn BE, Anderson LA, Gililland JM, Pelt CE, Archibeck MJ. Analysis of Synovial Fluid Aspirations in Aseptic Loosening and Instability After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2025 Jul;40(7):1875-1880. doi: 10.1016/j.arth.2024.12.017.
5 Donner S, Matziolis G, Gramlich Y, Lazic I, Schrednitzki D, Pohrt A, Renz N, Meißner N. Lower synovial leucocyte count and polymorphonuclear percentage reliably differentiate periprosthetic joint infection after unicompartmental knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2025;4:1-8. doi: 10.1002/ksa.70036.
6 Karbysheva SB, Grigoricheva LG, Zhil'cov IV, Semenov VM, Zolovkina AG, Veremej IS, Trampush A. D-laktat – marker bakterial''nogo vospalenija nativnyh i protezirovannyh sustavov [Synovial Fluid D-Lactate- bacterial-specific marker for infection of native and prosthetic joints]. Travmatologija i ortopedija Rossii [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2017;23(2):6-14. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-6-14.
7 Karbysheva S, Yermak K, Grigoricheva L, Renz N, Perka C, Trampuz A. Synovial Fluid d-Lactate-A Novel Pathogen-Specific Biomarker for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2020 Aug;35(8):2223-2229.e2. doi: 10.1016/j.arth.2020.03.016.
8 Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, Shohat N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018 May;33(5):1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
9 Sabater-Martos M, Garcia O, Boadas L, Morata L, Soriano A, Martínez-Pastor JC. Synovial glucose and serum-to-synovial-glucose ratio perform better than other biomarkers for the diagnosis of acute postoperative prosthetic knee infection. *J Bone Joint Infect*. 2025;10:41-49. doi: 10.5194/jbji-10-41-2025. b.
10 Brennan MB, Hsu JL. Septic arthritis in the native joint. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:558-565. doi: 10.1007/s11908-012-0285-1
11 Müller D, Aulenbacher J, Heine N, Schloßmacher B, Lallinger V, Matziolis G, von Eisenhart-Rothe R, Lazic I. Synovial pH, lactate, and glucose as adjunct biomarkers to exclude periprosthetic joint infection in hip and knee arthroplasty: a prospective study. *J Bone Jt Infect*. 2025 Aug 13;10(4):293-301. doi: 10.5194/jbji-10-293-2025.

ANALYSIS OF SYNOVIAL FLUID IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS AFTER LARGE JOINTS ENDOPROSTHESIS REPLACEMENT

S. A. Kostiuk, O. S. Poluyan, A. K. Lyamtseva, A. N. Benko
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Background. The differential diagnosis between periprosthetic joint infection and aseptic loosening after large joint endoprosthesis replacement remains a pressing clinical issue. Laboratory parameters of synovial fluid can be incorporated into the diagnostic algorithm for the timely identification of the etiology of endoprosthesis instability.

Objective. To conduct a comparative analysis of the total leukocyte count, neutrophil percentage, D-lactate concentration, and glucose levels in the synovial fluid of patients with clinical signs of endoprosthesis instability,

and to identify diagnostically significant criteria for the differential diagnosis between infection related to the internal joint prosthesis (ICD-10 code – T84.5) and a mechanical complication following joint prosthesis implantation (ICD-10 code – T84.0).

Material and Methods. In the synovial fluid of 158 patients (112 with signs of periprosthetic infection, 46 with aseptic loosening) after knee or hip endoprosthesis replacement, we determined the cell count (using a Goryaev chamber), leukocyte differential (Romanowsky–Giemsa stain), and performed biochemical analyses (D-lactate and glucose concentrations).

Results. Statistically significant differences were found between the study groups in the cellular and biochemical parameters of the synovial fluid, as well as in the synovial fluid-to-serum glucose ratio ($p < 0.001$). Based on ROC analysis, threshold levels were identified that enable the differential diagnosis between periprosthetic joint infection and aseptic loosening of endoprosthesis components.

Conclusions. The studied synovial fluid parameters can be recommended as highly specific criteria for the differential diagnosis of complications following large joint endoprosthesis replacement.

Keywords: synovial fluid, periprosthetic joint infection, aseptic loosening, joint endoprosthesis replacement, diagnosis.

УДК 616.211-002.193:[577.122:577.123.385:577.15]:616-08

СНИЖЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНГИБИТОРА P38 МИТОГЕН-АКТИВИРУЕМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

В. В. Макаревич, А. Г. Кадушкин, Т. С. Колесникова, А. Д. Таганович, Е. М. Назаренко, О. В. Дядичкина

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Недостаточная эффективность и побочные эффекты существующих методов терапии аллергического ринита (АР) диктуют необходимость поиска и разработки альтернативных терапевтических стратегий.

Цель исследования: Оценить способность ингибитора p38 митоген-активируемой протеинкиназы (R1503) подавлять продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови (МН-клетками) пациентов с АР.

Материалы и методы. МН-клетки пациентов с АР инкубировали с R1503, а также рекомбинантными белками (интерлейкином 2 (ИЛ-2), ИЛ-25, ИЛ-33, тимическим стромальным лимфопоэтином (ТСЛП)) для индукции 2-го типа иммунного ответа. Секрецию цитокинов МН-клетками определяли методом иммуноферментного анализа. Внутриклеточную продукцию цитокинов в Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах (ЦТЛ) крови анализировали методом проточной цитометрии.

Результаты. R1503 существенно супрессировал секрецию ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17А, интерферона γ, фактора некроза опухоли α МН-клетками крови пациентов с АР при формировании 2-го типа иммунного ответа. Данный препарат также значительно подавлял внутриклеточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными по 2-му типу иммунного ответа.

Заключение. Полученные данные обосновывают целесообразность проведения клинического испытания с применением R1503 для лечения пациентов с АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, интерлейкин 5, интерлейкин 13, p38 митоген-активируемая протеинкиназа, ингибиторы ферментов

Введение

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний. По различным оценкам, во всем мире заболеваемость АР достигает 18,1 %. При этом во многих странах отмечается рост числа пациентов с этим заболеванием [1].

В большинстве случаев АР характеризуется легким течением, однако данное заболевание существенно снижает качество жизни пациентов. К тому же у 40% пациентов впоследствии развивается бронхиальная астма [2]. В настоящее время в терапии АР используют интраназальные глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, сосудосуживающие средства (назальные деконгестанты), стабилизаторы мембран тучных клеток, аллерген-специфическую иммунотерапию [3]. Вместе с тем результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали ограниченную эффективность данных препаратов для лечения АР [4]. Кроме того, использование лекарственных средств для лечения АР часто сопровождается развитием побочных эффектов, таких как головная боль, головокружение, дисгевзия, сонливость и других [3]. Поэтому актуальными остаются исследования, направленные на поиск альтернативных подходов к лечению пациентов с АР.

В последнее десятилетие сформировалось представление об АР как о заболевании слизистой оболочки носа, в развитии и прогрессировании которого существенное значение отводят иммунокомпетентным клеткам крови. Показано, что в основе АР лежит 2-й тип иммунного ответа (ИО), который характеризуется секрецией интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-5 и ИЛ-13 Th2-лимфоцитами, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2-клетками), эозинофилами, базофилами и тучными клетками крови [5]. Данные цитокины стимулируют воспалительную реакцию, переключение синтеза IgM-антител на синтез IgE-антител В-клетками, гиперсекрецию слизи эпителием, привлечение в слизистую оболочку носа эозинофилов, которые секретируют медиаторы воспаления [2].

Секреция вышеупомянутых медиаторов возрастает при повышении активности митоген-активируемых протеинкиназ (МАП-киназ). При этом среди МАП-киназ выделяют p38 МАП-киназу, киназу регулируемую внеклеточными сигналами (ERK1/2) и c-Jun N-терминальную киназу (JNK). Результаты экспериментальных исследований указывают на то, что сигнальные пути, опосредованные p38 МАП-киназой, вовлечены в воспалительный процесс при АР [6].

Сообщается о том, что использование синтетического алкалоида МНТР в экспериментальной модели у мышей приводило к ослаблению симптомов АР, снижению миграции эозинофилов в ткани полости носа и подавлению продукции ИЛ-5, ИЛ-17А, тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) и трансформирующего фактора роста β за счет ингибирования p38 МАП-киназы [7]. Однако способность ингибиторов p38 МАП-киназы угнетать продукцию провоспалительных цитокинов клетками крови пациентов с АР ранее не изучалась.

Цель исследования – оценить способность ингибитора p38 МАП-киназы подавлять продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с АР.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 17 пациентов с персистирующим АР в возрасте от 18 до 23 лет (средний возраст [среднее ± стандартная ошибка] 20,0±0,3). Среди участников исследования – 8 мужчин и 9 женщин, с индексом массы тела 21,5±0,7. У всех пациентов отмечались положительные результаты аллергологического обследования.

Критериями исключения служили структурные аномалии полости носа, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии: бронхиальной астмы, хронического риносинусита, сахарного диабета, декомпенсированных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В группу исследования не включались лица с подтвержденным иммунодефицитом (включая ВИЧ-инфекцию), коагулопатиями, туберкулезом, перенесенными (в течение 6 недель до забора крови) острыми инфекциями (респира-

торными или кишечными). Обязательным условием было отсутствие в анамнезе курсов АСИТ (аллерген-специфической иммунотерапии). Также к участию в исследовании не допускались беременные женщины и пациенты, нуждающиеся в постоянной медикаментозной поддержке по иным показаниям.

Проведение исследования было одобрено решением комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 31 августа 2023 г.). Перед забором крови все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Венозную кровь у пациентов с АР забирали утром натощак в объеме 30 мл в пробирки, содержащие гепарин натрия в концентрации 10 ЕД/мл в качестве антикоагулянта, и в течение 10 минут доставляли в лабораторию. МН-клетки выделяли из периферической крови пациентов путем центрифугирования в градиенте плотности 1,077 с использованием раствора Lympopure (Biolegend, США). Клетки ресуспендировали в концентрации $1 \cdot 10^6$/мл в культуральной среде RPMI 1640 (Capricorn Scientific, Германия), обогащенной 10 % фетальной бычьей сывороткой (ФБС, Capricorn Scientific), 2 мМ глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Capricorn Scientific).

$2 \cdot 10^5$ МН-клеток помещали в лунки 96-луночного планшета и культивировали в присутствии или отсутствии ингибитора p38 МАП-киназы – R1503 (другие названия: памапимод либо Ro4402257, 0,5 мкМ). В последующем клетки активировали путем добавления рекомбинантных белков для индукции 2-го типа иммунного ответа: ИЛ-2 (20 Ед/мл), ИЛ-25 (50 нг/мл), ИЛ-33 (50 нг/мл), тимического стромального лимфопоэтина (50 нг/мл). R1503 был произведен компанией Cayman Chemicals (США), тогда как рекомбинантные белки – компанией Biolegend. Выбор рекомбинантных белков и их концентраций для индукции 2-го типа иммунного ответа, а также концентрации ингибитора протеинкиназы основывался на результатах предыдущих исследований [8, 9]. По истечении 3 суток инкубации клеток супернатанты собирали и хранили при температуре –80 ºС. В них методом иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя определяли концентрацию ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИФНγ (АО «Вектор Бест», РФ); ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17А (Biolegend, США).

МН-клетки периферической крови ($1{,}0 \cdot 10^6$ на лунку) инкубировали в 24-луночном планшете в течение 3 суток. Клетки стимулировали рекомбинантными белками (согласно схеме, описанной выше) в присутствии или отсутствии ингибитора протеинкиназы. Чтобы предотвратить секрецию цитокинов и обеспечить их внутриклеточное накопление, в последние 16 часов эксперимента использовали брефельдин А (10 мкг/мл, Biolegend).

Клетки дважды промывали в фосфатно-солевом буфере с добавлением ФБС и азида натрия (Biolegend). Для фенотипирования использовали моноклональные антитела к поверхностным маркерам CD45, CD3, CD4 и CD8 (Biolegend; Exbio, Чехия) с инкубацией в темноте (20 мин, комнатная температура). После центрифугирования (500g, 5 мин) и фиксации проводили пермеабилизацию клеток для последующего окрашивания внутриклеточных цитокинов (ИЛ-4 APC, ИЛ-5 PE, ИЛ-13 APC, Biolegend). Буферы для фиксации и пермеабилизации, а также моноклональные антитела к внутриклеточным антигенам были произведены компанией Biolegend. Чистоту сигнала и точность компенсации контролировали с помощью нестимулированных образцов и FMO (Fluorescence Minus One)-контролей.

Финальную фиксацию осуществляли в 1%-м растворе параформальдегида. Анализ клеток проводили в течение суток на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter) с обработкой данных в программном обеспечении CytExpert 2.3. Популяции Т-хелперов (CD45+CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD45+CD3+CD8+) выделяли через гейтирование лимфоцитов по параметрам CD45/SSC, после чего оценивали в них экспрессию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13.

Количественные данные обрабатывали в программной среде GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, США). Характер распределения переменных оценивали при помощи визуального анализа

гистограмм и теста Шапиро-Уилка. Результаты описывали как среднее значение и его стандартная ошибка. Для данных, подчиняющихся закону нормального распределения, межгрупповые различия определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующей процедурой множественных сравнений по критерию Тьюки. Оценку данных с распределением, отличным от нормального, проводили с использованием непараметрического критерия Фридмана с последующим апостериорным тестом Данна. Во всех случаях критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Митоген-активируемые протеинкиназы относятся к семейству серин-треониновых киназ, вовлеченных во внутриклеточную передачу сигнала. Их активация наступает под влиянием различных стрессовых стимулов, в том числе, в ответ на действие аллергенов, и ведет к изменению экспрессии генов, регулирующих дифференцировку клеток, воспалительный ответ и апоптоз. Сообщается о более высокой экспрессии мРНК и активности p38 МАП-киназ в МН-клетках крови крыс с индуцированным АР по сравнению с контрольной группой крыс [6]. В настоящей работе мы оценили способность ингибитора p38 МАП-киназы (R1503) изменять продукцию цитокинов МН-клетками крови пациентов с АР, в условиях индуцированного (с помощью рекомбинантных белков) иммунного ответа 2-го типа.

Как известно, формирование 2-го типа иммунного ответа при АР сопровождается повышением концентрации ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в сыворотке крови и смывах полости носа пациентов по сравнению с контрольной группой людей, не страдающих АР [5]. При этом ИЛ-4 и ИЛ-13 активируют продукцию IgE В-лимфоцитами, индуцируют гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность дыхательных путей и гиперсекрецию слизи [2]. ИЛ-5 у пациентов с АР оказывает плейотропное действие на эозинофилы, способствуя их созреванию, активации, поддержанию жизнеспособности, миграции из кровотока в дыхательные пути [2]. В настоящем исследовании под влиянием R1503 наступало снижение секреции ИЛ-4 и ИЛ-13 МН-клетками крови (таблица 1), а также продукции ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами крови, активированными в условиях иммунного ответа 2-го типа (таблица 2).

Таблица 1 – Влияние R1503 на секрецию цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом

Table 1 – Effect of R1503 on cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of patients with allergic rhinitis

Концентрация цитокина	Контроль	Иммунный ответ 2-го типа	Иммунный ответ 2-го типа + R1503
ИЛ-4, пг/мл	3,5±0,5	5,1±0,7*	4,0±0,6#
ИЛ-6, пг/мл	121,8±101,2	293,7±101,8*	65,8±25,4#
ИЛ-9, пг/мл	2,8±0,3	8,5±1,1*	3,8±0,7#
ИЛ-13, пг/мл	81,1±31,9	750,8±302,0*	120,8±47,4#
ИЛ-17А, пг/мл	2,1±0,4	11,1±3,6	6,3±2,3#
ФНОα, пг/мл	12,8±7,8	94,4±48,7*	22,4±10,6#
ИФНγ, пг/мл	1,2±0,3	19,2±6,1	8,6±3,2#

Примечание – Результаты представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего; $n = 6$.
*$p < 0,05$ по сравнению с контролем (клетками, инкубация которых проходила в отсутствии рекомбинантных белков).
# $p < 0,05$ по сравнению с клетками, активированными в условиях иммунного ответа 2-го типа.

Note – Results are presented as mean ± standard error of the mean; $n = 6$.
* $p < 0.05$ compared to control (cells incubated in the absence of recombinant proteins).
# $p < 0.05$ compared to cells activated under type 2 immune response conditions.

Таблица 2 – Влияние R1503 на продукцию цитокинов Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) крови пациентов с аллергическим ринитом

Table 2 – Effect of R1503 on cytokine production by T-helper cells and cytotoxic T-lymphocytes in the blood of patients with allergic rhinitis

Субпопуляция Т-лимфоцитов, %	Контроль	Иммунный ответ 2-го типа	Иммунный ответ 2-го типа + R1503
ИЛ-4+ Т-хелперы	2,6±0,1	3,5±0,1*	2,6±0,1#
ИЛ-4+ ЦТЛ	3,0±0,3	3,9±0,3*	2,7±0,3#
ИЛ-5+ Т-хелперы	1,6±0,2	3,8±0,4*	1,7±0,2#
ИЛ-5+ ЦТЛ	2,0±0,2	4,0±0,4*	2,2±0,3#
ИЛ-13+ Т-хелперы	1,6±0,1	3,5±0,2*	1,9±0,2#
ИЛ-13+ ЦТЛ	2,2±0,2	4,7±0,2*	2,5±0,2#

Примечание – Результаты представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего; n = 6–8.
* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (клетками, инкубация которых проходила в отсутствии рекомбинантных белков).
# $p < 0,05$ по сравнению с клетками, активированными в условиях иммунного ответа 2-го типа.

Note – Results are presented as mean ± standard error of the mean; n = 6–8.
* $p < 0.05$ compared to control (cells incubated in the absence of recombinant proteins).
# $p < 0.05$ compared to cells activated under type 2 immune response conditions.

Т-хелперы 9-го типа, недавно выделенные в отдельную субпопуляцию Т-лимфоцитов, продуцируют ИЛ-9. Продемонстрировано повышение уровня этого цитокина в сыворотке крови и процентного содержания Т-хелперов 9-го типа в периферической крови пациентов с АР по сравнению с контрольной группой здоровых людей [5]. Подавление синтеза ИЛ-9 приводило к снижению воспалительной реакции и тяжести симптомов заболевания у мышей с индуцированным АР [10]. ИЛ-9 стимулирует выработку IgE В-клетками, активирует тучные клетки, усиливает хемотаксис эозинофилов и стимулирует выработку муцина эпителиальными клетками легких [11]. Показано, что Т-хелперы 9-го типа экспрессируют рецепторы к гистамину Н4, что может усиливать проаллергический и провоспалительный потенциал этих клеток во время аллергической реакции [12]. В нашей работе продукция ИЛ-9 МН-клетками крови пациентов с АР возрастала в ответ на индукцию 2-го типа иммунного ответа и снижалась под влиянием R1503, что свидетельствует о способности данного препарата эффективно ингибировать выработку ИЛ-9 клетками крови пациентов с АР.

ФНОα играет ключевую роль в патогенезе аллергического ринита (АР), стимулируя синтез антиген-специфических IgE, Th2-цитокинов и молекул адгезии (в частности, Е-селектина), ответственных за эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки. Значимость этого цитокина подтверждается как генетическими исследованиями, выявившими связь полиморфизма rs769178 и определенных гаплотипов гена *TNF* с риском развития заболевания, так и экспериментальными данными: дефицит ФНОα или его фармакологическая блокада инфликсимабом замедляли развитие АР и снижали уровень ИЛ-4 и IgE [13]. В настоящем исследовании продемонстрировано, что применение R1503 эффективно подавляет продукцию ФНОα МН-клетками крови пациентов с АР, что указывает на его терапевтический потенциал в модуляции синтеза данного цитокина.

ИФНγ относится к цитокинам, которые преимущественно продуцируются Т-хелперами 1-го типа и определяют поведение клеток при иммунном ответе 1-го типа [14]. Несмотря на сделанное предположение о способности ИФНγ снижать интенсивность иммунного ответа 2-го типа [14], отсутствуют доказательства прямого влияния этого цитокина на продукцию ИЛ-4, ИЛ-5 либо ИЛ-13 при АР [15]. Более того, введение ИФНγ пациентам с АР не приводило к изменению сывороточного уровня IgE либо тяжести симптомов заболевания [16]. При этом сведения о направленности изменений продукции ИФНγ при АР противоречивы. Так, сообщается о снижении концентрации дан-

ного цитокина в крови пациентов с АР [17]. В другой лаборатории уровень ИФНγ повышался в супернатантах CD4+ Т-клеток крови пациентов с сезонной формой АР после воздействия аллергенов и снижался на фоне инкубации клеток с глюкокортикоидами [18]. У пациентов с сезонной формой АР также наблюдалась повышенная экспрессия генов, регулируемых ИФНγ, в CD4+ Т-клетках крови и клетках смывов полости носа [18]. В настоящем исследовании при стимуляции МН-клеток с помощью ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП наблюдалась тенденция (p=0,064) к повышению секреции ИФНγ (таблица 1). При этом R1503 подавлял секрецию ИФНγ МН-клетками крови при иммунном ответе 2-го типа.

В нашем исследовании мы также оценили продукцию ИЛ-17А МН-клетками в условиях стимуляции, направленной на формирование иммунного ответа 2-го типа. ИЛ-17А относится к группе цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 17-го типа. Его концентрация повышена в сыворотке крови пациентов с АР по сравнению со здоровыми людьми [19]. Количество клеток, экспрессирующих ИЛ-17А, в слизистой оболочке носа пациентов с круглогодичной формой АР было выше по сравнению с пациентами с неаллергическим ринитом с синдромом эозинофилии и вазомоторным ринитом, и позитивно коррелировало с количеством баллов по опроснику TTNS (англ. total nasal symptom score) [20]. Эндоназальная провокационная проба с аллергеном у пациентов с сезонной формой АР приводила к повышению уровня ИЛ-17А в смывах и секретах полости носа [21].

Как показали результаты нашей работы, синтез ИЛ-17А МН-клетками крови пациентов с АР не изменялся (p = 0,075) при индукции 2-го типа иммунного ответа. Вместе с тем R1503 значительно подавлял выработку ИЛ-17А МН-клетками крови пациентов в условиях стимуляции 2-го типа иммунного ответа. В другом исследовании нейтрализация ИЛ-17А у мышей с АР, индуцированным овальбумином, с помощью антител к этому цитокину сопровождалась снижением тяжести симптомов АР, уменьшением инфильтрации слизистой оболочки носа эозинофилами, нейтрофилами, Т-хелперами 2-го и 17-го типов, а также подавлением экспрессии мРНК, кодирующих ИФНγ, ИЛ-4 и ИЛ-17А в слизистой оболочке носа [22]. Основываясь на результатах данного исследования, можно полагать, что ингибирование синтеза ИЛ-17А с помощью R1503 позволит существенно улучшить результаты лечения пациентов с АР.

R1503, впервые описанный в 2008 году как мощный ингибитор p38 МАП-киназы, снижает степень гипертрофии хондроцитов при остеоартрите [23]. Применение R1503 в клинических испытаниях для лечения ревматоидного артрита и COVID-19 инфекции сопровождалось незначительным (легким по тяжести) количеством побочных эффектов [24, 25], что позволяет предположить о его высокой переносимости и при использовании пациентами с АР.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили прийти к заключению о способности ингибитора p38 МАП-киназы (R1503) существенно супрессировать секрецию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИФНγ, ФНОα) МН-клетками крови пациентов с АР, подвергшимися воздействию рекомбинантных белков (ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33, ТСЛП), индуцирующих иммунный ответ 2-го типа. Данный препарат также значительно подавляет внутриклеточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 Т-лимфоцитами крови, активированными по 2-му типу иммунного ответа. Полученные данные обосновывают целесообразность проведения клинического испытания с применением R1503 для лечения АР.

Благодарности. Работа выполнена в рамках совместного задания Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского научного фонда (№ договора М23РНФ-021, № государственной регистрации 20230281).

Список цитированных источников

1. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution / M. Savouré, J. Bousquet, J. J. K. Jaakkola [et al.] // Clin. Transl. Allergy. – 2022. – Vol. 12, № e12130. – P. 1–10.
2. Роль триады цитокинов, продуцируемых респираторным эпителием, в патогенезе аллергического ринита / И. П. Шиловский, Е. Д. Тимотиевич, М. М. Каганова [и др.] // Иммунология. – 2024. – Т. 45, № 2. – С. 245–255.
3. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023 / S. K. Wise, C. Damask, L. T. Roland [et al.] // Int. Forum Allergy Rhinol. – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 293–859.
4. Intranasal antihistamines and corticosteroids in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / B. Sousa-Pinto, R. J. Vieira, J. Brozek [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2024. – Vol. 154, № 2. – P. 340–354.
5. Роль эпителиальных аларминов и Th2-цитокинов в развитии воспалительной реакции при аллергическом рините / В. В. Макаревич, А. Д. Таганович, Т. В. Миронова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 5. – С. 35–45.
6. p38 MAPK regulates Th2 cytokines release in PBMCs in allergic rhinitis rats / J. Liu, L. Liu, Y. Cui [et al.] // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 222–225.
7. MHTP, a synthetic alkaloid, attenuates combined allergic rhinitis and asthma syndrome through downregulation of the p38/ERK1/2 MAPK signaling pathway in mice / L. K. D. Paiva Ferreira, L. A. M. Paiva Ferreira, G. C. Bezerra Barros [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2021. – Vol. 96, № 107590. – P. 1–11.
8. In vitro Culture with Cytokines Provides a Tool to Assess the Effector Functions of ILC2s in Peripheral Blood in Asthma / L. Y. Drake, K. R. Bartemes, K. A. Bachman [et al.] // J. Asthma Allergy. – 2021. – Vol. 14. – P. 13–22.
9. EGFR signaling suppresses type 1 cytokine-induced T-cell attracting chemokine secretion in head and neck cancer / W. Ma, F. Concha-Benavente, S. J. A. M. Santegoets [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № e0203402. – P. 1–18.
10. Involvement of T-Helper 9 Activation in a Mouse Model of Allergic Rhinitis / X. Jiang, X. Zhang, J. Liu [et al.] // Med. Sci Monit. – 2018. – Vol. 24. – P. 4704–4710.
11. Badolati, I. Th9 cells in allergic diseases: A role for the microbiota? / I. Badolati, E. Sverremark-Ekström, M. van der Heiden // Scand. J. Immunol. – 2020. – Vol. 91, № e12857. – P. 1–7.
12. Stimulation of histamine H_4 receptors increases the production of IL-9 in Th9 polarized cells / K. Schaper-Gerhardt, M. Wohlert, S. Mommert [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2020. – Vol. 177, № 3. – P. 614–622.
13. Влияние иделалисиба на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом / В. В. Макаревич, А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 59–67.
14. Recent advances in understanding the effects of T lymphocytes on mucosal barrier function in allergic rhinitis / M. Yang, L. Sun, D. Zhu [et al.] // Front. Immunol. – 2023. – Vol. 14, № 1224129. – P. 1–8.
15. Gonzales-van Horn, S. R. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections / S. R. Gonzales-van Horn, J. D. Farrar // J. Leukoc. Biol. – 2015. – Vol. 98, № 2. – P. 185–194.
16. Lack of suppression of IgE production by recombinant interferon gamma: a controlled trial in patients with allergic rhinitis / J. T. Li, J. W. Yunginger, C. E. Reed [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1990. – Vol. 85, № 5. – P. 934–940.
17. Allergic Rhinitis and Its Relationship with IL-10, IL-17, TGF-β, IFN-γ, IL 22, and IL-35 / P. Bayrak Degirmenci, S. Aksun, Z. Altin [et al.] // Dis. Markers. – 2018. – Vol. 2018, № 9131432. – P. 1–6.
18. Increased IFN-gamma activity in seasonal allergic rhinitis is decreased by corticosteroid treatment / H. Wang, F. Barrenäs, S. Bruhn [et al.] / J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124, № 6. – P. 1360–1362.
19. Lipid Profile and IL-17A in Allergic Rhinitis: Correlation With Disease Severity and Quality of Life / D. Sheha, L. El-Korashi, A. M. AbdAllah [et al.] // J. Asthma Allergy. – 2021. – Vol. 14. – P. 109–117.
20. Local expression of interleukin-17a is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis / S. Makihara, M. Okano, T. Fujiwara [et al.] // Allergy Rhinol. (Providence). – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 22–27.
21. Comparison of the nasal release of IL-4, IL-10, IL-17, CCL13/MCP-4, and CCL26/eotaxin-3 in allergic rhinitis during season and after allergen challenge / R. Baumann, M. Rabaszowski, I. Stenin [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 266–272.
22. Gu, Z. W. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response / Z. W. Gu, Y. X. Wang, Z. W. Cao // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 14. – P. 22361–22369.
23. Inhibition against p38/MEF2C pathway by Pamapimod protects osteoarthritis chondrocytes hypertrophy / J. Zhang, C. Yan, W. He [et al.] // Panminerva Med. – 2024. – Vol. 66, № 4. – P. 365–371.
24. Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy / R. E. Alten, C. Zerbini, S. Jeka [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, № 2. – P. 364–367.

25. The KINETIC phase 2 randomized controlled trial of oral pamapimod-pioglitazone in non-critically ill COVID-19 inpatients / T. Fumeaux, C. Berger, A. Bausch [et al.] // iScience. – 2023. – Vol. 26, № 108038. – P. 1–9.

References

1 Savouré M, Bousquet J, Jaakkola JJK, Jaakkola MS, Jacquemin B, Nadif R. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(3):e12130. doi: 10.1002/clt2.12130.

2 Shilovskiy IP, Timotievich ED, Kaganova MM, Pasikhov GB, Tahanovich AD, Kadushkin AG, Gudima GO, Khaitov MR. The role of the triad of respiratory epithelial cell-derived cytokines in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Immunologiya.* 2024;45(2):245–255. doi: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-245-255

3 Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(4):293–859. doi: 10.1002/alr.23090.

4 Sousa-Pinto B, Vieira RJ, Brozek J, Cardoso-Fernandes A, Lourenço-Silva N, Ferreira-da-Silva R, Ferreira A, Gil-Mata S, Bedbrook A, Klimek L, Fonseca JA, Zuberbier T, Schünemann HJ, Bousquet J. Intranasal antihistamines and corticosteroids in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154(2):340–354. doi: 10.1016/j.jaci.2024.04.016.

5 Makarevich VV, Taganovich AD, Mironova TV, Shilovskiy IP, Khaitov MR, Kadushkin AG. The role of epithelial alarmins and Th2 cytokines in the inflammatory response in allergic rhinitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2024;44(5):35–45. doi: 10.18699/SSMJ20240504.

6 Liu J, Liu L, Cui Y, Zhang J, Jiang H. p38 MAPK regulates Th2 cytokines release in PBMCs in allergic rhinitis rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2010;30(2):222–225. doi: 10.1007/s11596-010-0218-x.

7 Paiva Ferreira LKD, Paiva Ferreira LAM, Bezerra Barros GC, Mozzini Monteiro T, de Araújo Silva LA, Pereira RA et al. MHTP, a synthetic alkaloid, attenuates combined allergic rhinitis and asthma syndrome through downregulation of the p38/ERK1/2 MAPK signaling pathway in mice. *Int Immunopharmacol.* 2021;96:107590. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107590.

8 Drake LY, Bartemes KR, Bachman KA, Hagan JB, Kita H. In vitro Culture with Cytokines Provides a Tool to Assess the Effector Functions of ILC2s in Peripheral Blood in Asthma. *J Asthma Allergy.* 2021;14:13–22. doi: 10.2147/JAA.S286695.

9 Ma W, Concha-Benavente F, Santegoets SJAM, Welters MJP, Ehsan I, Ferris RL et al. EGFR signaling suppresses type 1 cytokine-induced T-cell attracting chemokine secretion in head and neck cancer. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203402. doi: 10.1371/journal.pone.0203402.

10 Jiang X, Zhang X, Liu J, Liu J, Zhu X, Yang C. Involvement of T-Helper 9 Activation in a Mouse Model of Allergic Rhinitis. *Med Sci Monit.* 2018;24:4704–4710. doi: 10.12659/MSM.908302.

11 Badolati I, Sverremark-Ekström E, van der Heiden M. Th9 cells in allergic diseases: A role for the microbiota? *Scand J Immunol.* 2020;91(4):e12857. doi: 10.1111/sji.12857.

12 Schaper-Gerhardt K, Wohlert M, Mommert S, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R. Stimulation of histamine H_4 receptors increases the production of IL-9 in Th9 polarized cells. *Br J Pharmacol.* 2020;177(3):614–622. doi: 10.1111/bph.14566.

13 Makarevich VV, Kadushkin AG, Tahanovich AD, Mironova TV, Kolesnikova TS, Nazarenko EM, Levandovskaya OV, Shilovskiy IP, Khaitov MR, Dziadzichkina OV. Effect of Idelalisib on cytokine production by blood mononuclear cells in patients with allergic rhinitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):59-67. doi: 10.20538/1682-0363-2025-4-59-67.

14 Yang M, Sun L, Zhu D, Meng C, Sha J. Recent advances in understanding the effects of T lymphocytes on mucosal barrier function in allergic rhinitis. *Front Immunol.* 2023;14:1224129. doi: 10.3389/fimmu.2023.1224129.

15 Gonzales-van Horn SR, Farrar JD. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *J Leukoc Biol* 2015;98(2):185–194. doi: 10.1189/jlb.3RU0315-099R.

16 Li JT, Yunginger JW, Reed CE, Jaffe HS, Nelson DR, Gleich GJ. Lack of suppression of IgE production by recombinant interferon gamma: a controlled trial in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(5):934–940. doi: 10.1016/0091-6749(90)90080-n.

17 Bayrak Degirmenci P, Aksun S, Altin Z, Bilgir F, Arslan IB, Colak H. Allergic Rhinitis and Its Relationship with IL-10, IL-17, TGF-β, IFN-γ, IL 22, and IL-35. *Dis Markers.* 2018;2018:9131432. doi: 10.1155/2018/9131432.

18 Wang H, Barrenäs F, Bruhn S, Mobini R, Benson M. Increased IFN-gamma activity in seasonal allergic rhinitis is decreased by corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1360–1362. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.037.

19 Sheha D, El-Korashi L, AbdAllah AM, El Begermy MM, Elzoghby DM, Elmahdi A. Lipid Profile and IL-17A in Allergic Rhinitis: Correlation With Disease Severity and Quality of Life. *J Asthma Allergy*. 2021;14:109–117. doi: 10.2147/JAA.S290813.

20 Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyateke T et al. Local expression of interleukin-17a is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis. *Allergy Rhinol (Providence).* 2014;5(1):22–27. doi: 10.2500/ar.2014.5.0078.
21 Baumann R, Rabaszowski M, Stenin I, Tilgner L, Scheckenbach K, Wiltfang J et al. Comparison of the nasal release of IL-4, IL-10, IL-17, CCL13/MCP-4, and CCL26/eotaxin-3 in allergic rhinitis during season and after allergen challenge. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(4):266–272. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3913.
22 Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response. *Oncotarget.* 2017;8(14):22361–22369. doi: 10.18632/oncotarget.15652.
23 Zhang J, Yan C, He W, Wang M, Liu J. Inhibition against p38/MEF2C pathway by Pamapimod protects osteoarthritis chondrocytes hypertrophy. *Panminerva Med.* 2024;66(4):365–371. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04170-1.
24 Alten RE, Zerbini C, Jeka S, Irazoque F, Khatib F, Emery P, et al. Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):364–367. doi: 10.1136/ard.2008.104802.
25 Fumeaux T, Berger C, Bausch A, Wright M, Vilimanovich U, Soldatovic I et al. The KINETIC phase 2 randomized controlled trial of oral pamapimod-pioglitazone in non-critically ill COVID-19 inpatients. *iScience.* 2023;26(10):108038. doi: 10.1016/j.isci.2023.108038.

ATTENUATING THE INFLAMMATORY RESPONSE IN ALLERGIC RHINITIS PATIENTS USING A P38 MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE INHIBITOR

V. V. Makarevich, A. G. Kadushkin, T. S. Kalesnikava, A. D. Tahanovich, E. M. Nazaranka, V. V. Dziadzichkina

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Background. The insufficient efficacy and side effects of current allergic rhinitis (AR) therapies dictate the need for the search and development of alternative therapeutic strategies.

Objective: To evaluate the ability of a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor (R1503) to suppress cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with AR.

Material and Methods. PBMCs from AR patients were incubated with R1503, as well as recombinant proteins (interleukin-2 (IL-2), IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP)) to induce a type 2 immune response. Cytokine secretion by PBMCs was determined by ELISA. Intracellular cytokine production in T-helper cells and cytotoxic T-lymphocytes was analyzed using flow cytometry.

Results. R1503 significantly suppressed the secretion of IL-4, IL-6, IL-9, IL-13, IL-17A, interferon-γ, and tumor necrosis factor-α by PBMCs during the formation of a type 2 immune response. Furthermore, R1503 significantly inhibited the intracellular production of IL-4, IL-5, and IL-13 in T-helper cells and cytotoxic T-lymphocytes activated toward a type 2 immune response.

Conclusions. The findings justify the clinical trial of R1503 for the treatment of patients with allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, interleukin 5, interleukin 13, p38 mitogen-activated protein kinase, enzyme inhibitors.

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of a joint assignment of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and the Russian Science Foundation (contract no. M23RNF-021, state registration no. 20230281).

УДК 616.831-005.4-036.12:611.018.74-008.6

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. Д. Пашковская, Н. И. Нечипуренко, Л. Н. Новикова,
Т. А. Прокопенко, В. М. Юдицкая

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Раннее выявление биологических маркеров дисфункции эндотелия в крови у пациентов с церебральным атеросклерозом и артериальной гипертензией (АГ) может не только улучшить точность прогнозирования развития и диагностику хронической ишемии мозга (ХИМ), но и позволит усовершенствовать патогенетически обоснованные методы коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования – изучить содержание в крови маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с церебральным атеросклерозом и АГ в зависимости от наличия или отсутствия у них ХИМ.

Материалы и методы. Обследован 61 пациент, разделенные на 4 группы в зависимости от наличия у них ХИМ, церебральной микроангиопатии (ЦМА) и АГ. У пациентов проведены УЗИ брахиоцефальных артерий, МРТ исследование головного мозга. В крови определены показатели липидного спектра, концентрации васкулярной молекулы клеточной адгезии – 1 (VCAM-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), СРБ и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1).

Результаты. У пациентов с церебральным атеросклерозом и клиническими признаками ХИМ выявлено повышение содержания СРБ, VCAM-1, PAI-1 и VEGF относительно нормы. Установлена отрицательная корреляционная зависимость между балльной оценкой по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и содержанием PAI-1 (p = 0,014) у этих пациентов.

Заключение. Возрастание концентраций васкулярных молекул клеточной адгезии, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и фактора роста эндотелия сосудов в крови у пациентов с ХИМ на фоне церебрального атеросклероза и АГ являются показателями, отражающими вклад нарушений функции эндотелия в патогенетическую структуру ХИМ.

Ключевые слова: маркеры дисфункции эндотелия, фибринолиз, воспалительные реакции, церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая ишемия мозга.

Введение

Церебральный атеросклероз, вызывающий ухудшение кровоснабжения головного мозга, является ведущей причиной развития острых и хронических цереброваскулярных заболеваний [1, 2]. Дисфункция эндотелия, развивающаяся на фоне атеросклеротического поражения церебральных артерий и связанная с системными сердечно-сосудистыми факторами риска, может предшествовать развитию явных клинических проявлений хронической ишемии мозга (ХИМ). Современная диагностика ХИМ основывается на комплексной оценке данных нейровизуализации (МРТ) с выявлением церебральной микроангиопатии (ЦМА), возникающей в результате нарушения тонуса и целостности микрососудистого русла и церебральной гемодинамики [3]. Пациенты с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга чаще имеют не только неврологические нарушения, но и расстройства когнитивных функций, что обусловлено их зависимостью от изменений макро-, микрогемодинамики и структурных нарушений мозга [4].

За последние три десятилетия было определено немалое количество потенциально проатерогенных биомаркеров крови, связанных как с развитием атеросклероза, так и дисфункцией эндотелиальных клеток при ишемии мозга. Известно, что нарушение обмена липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), дисфункция иммунно-воспалительных реакций, повышение проницаемости эндо-

телия с последующим нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, расстройство свертывания и фибринолиза, адгезия форменных элементов крови к поверхности эндотелия является ключевыми звеньями на всех стадиях атерогенеза церебральных артерий [5, 6]. Доказано участие эндотелиальных клеток в образовании атеросклеротических бляшек, путем адгезии лейкоцитов, секреции цитокинов и хемокинов, продукции активных форм кислорода и активации окислительного стресса, а также способности влиять на состав и функцию внеклеточного матрикса и снижать биодоступность оксида азота [7–9].

В соответствии с современной направленностью медицины на профилактику возникновения и развития заболеваний, поиск способов прогнозирования развития ХИМ на основе изучения биомаркеров эндотелия сосудов у пациентов с церебральным атеросклерозом и артериальной гипертензией (АГ) является актуальной задачей. Лабораторная оценка различного функционального состояния эндотелия у пациентов с церебральным атеросклерозом, наличием ЦМА и АГ будет способствовать раннему выявлению предрасположенности к ХИМ и позволит своевременно начать профилактику последствий этого заболевания.

Цель исследования – изучить содержание в крови маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с церебральным атеросклерозом и АГ в зависимости от наличия или отсутствия у них ХИМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 61 пациент в возрасте 59,7±7,6 лет, из них 23 (38 %) мужчины, 38 (62 %) женщин, наблюдающиеся амбулаторно в консультативно-поликлиническом отделении либо находящиеся в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2024–2025 гг. Форма информированного согласия от пациентов, включенных в исследование, одобрена Комитетом по этике ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» 31.01.2024.

В 1-ю группу вошли 29 пациентов в возрасте 63,5±5,1 года с клиническими проявлениями ХИМ, имеющие ЦМА по результатам оценки МРТ головного мозга и АГ; 2-ю – составили 9 человек в возрасте 59,1±6,9 лет с клиническими проявлениями ХИМ, имеющие ЦМА и без АГ; 3-ю – 11 пациентов в возрасте 56,0±8,2 лет без клинических проявлений ХИМ, имеющие ЦМА и АГ; 4-ю –12 человек в возрасте 54,4±8,3 лет без клинических проявлений ХИМ и ЦМА, но имеющие АГ.

В качестве нормальных использовали значения лабораторных показателей группы сравнения, в которую включены 20 практически здоровых лиц в возрасте 52,2±5,5 лет, из них 5 (25 %) мужчин, 15 (75 %) женщин с отсутствием УЗИ признаков церебрального атеросклероза, жалоб на повышение артериального давления, МРТ-паттернов ЦМА, клинических проявлений ХИМ и имеющих значения показателей липидограммы в пределах референтных значений.

О структурных изменениях головного мозга (наличия ЦМА) у пациентов с церебральным атеросклерозом судили по результатам МРТ исследования головного мозга согласно критериям STRIVE на томографе Optima MR450w с величиной магнитной индукции 1.5 Тесла.

В качестве биологического материала использовали сыворотку и плазму периферической крови. Всем пациентам проводили биохимическое исследование, включающее липидный профиль и СРБ, на биохимическом анализаторе AU 400 фирмы Olympus. Количественную оценку содержания молекул адгезии: VCAM-1; VEGF в сыворотке и PAI-1 в плазме крови пациентов 4-х групп и в группе сравнения осуществляли на иммуноферментном анализаторе «BioTek» с помощью наборов реагентов «Fine Test» (Китай).

Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 12.0. Использовали независимый *t*-критерий Стьюдента, *U*-критерий Манна–Уитни для сравнения между двумя независимыми выборками. Качественные параметры при поиске сходства или различия между их частотными распределениями оценивали с помощью критерия χ^2. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У всех пациентов 4-х групп при УЗИ брахиоцефальных артерий выявлены признаки церебрального атеросклероза: утолщение комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек во внутренней сонной артерии (ВСА). В 1-й, 2-й и 4-й группах медиана степени стеноза составила 30 (25; 30)% по диаметру ВСА; в 3-й группе стеноз составил 40 (35; 50)%.

Основные характеристики, жалобы, результаты неврологического осмотра и когнитивных функций по шкале МоСА у пациентов 4-х групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика и распределение пациентов 4-х групп в зависимости от неврологических синдромов и оценки когнитивных функций

Table 1 – Characteristics and distribution of patients in 4 groups depending on neurological syndromes and assessment of cognitive functions

Характеристика пациентов	Группа 1, n = 29	Группа 2, n = 9	Группа 3, n = 11	Группа 4, n = 12
Возраст, лет	63,5±5,1 $t_{1–3}$, p = 0,03 $t_{1–4}$, p = 0,009	59,1±6,9	56,0±8,2	54,4±8,3
Мужской пол, абс (%)	10 (34)	3 (33)	6 (55)	4 (33)
АГ, абс (%)	29 (100)	0	11 (100)	12 (100)
Наличие ЦМА, абс (%)	29 (100)	9 (100)	11 (100)	–
Цефалгия, абс (%)	29 (100)	6 (67)	6 (55)	4 (33)
Астенические проявления, абс (%)	23 (79)	7 (78)	5 (45)	–
Шум в ушах, абс (%)	19 (66)	8 (89)	4 (36)	5 (42)
Нарушения походки, абс (%)	15 (52)	5 (56)	2 (18)	–
Псевдобульбарный синдром, абс (%)	19 (66)	4 (44)	–	–
Расстройства чувствительности, абс (%)	9 (31)	3 (33)	–	–
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, абс (%)	9 (31)	4 (44)	1 (9)	–
Шкала МоСА, балл	22,3±2,1 $t_{1–3}$, p = 0,001 $t_{1–4}$, p = 0,00001	23,2±3,6	24,7±1,6	25,5±2,3

Пациенты 1-й группы с клиническими проявлениями ХИМ, имеющих ЦМА и АГ были старше по возрасту, все они предъявляли жалобы на головную боль, 65 % имели вестибулярные нарушения в виде неуверенности походки, 30 % – в анамнезе имели нарушения мозгового кровообращения и имели существенное снижение когнитивных функций по шкале МоСА со снижением внимания и памяти, трудностями переключения внимания, замедлением скорости обработки информации, снижением вербальной беглости и задержкой в воспроизведении по отношению к норме (26–30 баллов) и относительно 3-й и 4-й групп (таблица 1). У пациентов 2-й и 3-й групп установлена тенденция к снижению средних значений баллов по шкале МоСА.

При исследовании липидного спектра у пациентов 4-х групп установлено достоверное повышение концентрации общего холестерина, а также увеличение уровня ЛПНП в крови относительно группы сравнения. Развитие гиперлипидемии инициирует пролиферативный ответ эндотелиальных клеток с последующим изменением их функциональной активности и экспрессией белков, участвующих в регуляции локальных воспалительных реакций: это почти все клетки иммуно-воспалительной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), а также большинство про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе маркер воспаления – СРБ. На рисунке 1 представлена концентрация СРБ в сыворотке крови у пациентов 4-х групп относительно группы сравнения.

Несмотря на то, что СРБ обладает низкой специфичностью в отношении идентификации конкретного воспалительного процесса, включая церебральный атеросклероз в нашем исследовании в 1-й и 2-й группах с ХИМ+ЦМА выявлено возрастание концентрации СРБ до 3,2 (1,9; 6,7) и

2,4 (1,2; 3,5) мг/л против 0,9 (0,4; 1,4) в группе сравнения (p = 0,00001 и p = 0,006) соответственно. Поскольку ЛПНП способны проникать через эндотелиальный барьер, особенно в случае наличия эндотелиальной дисфункции, то с течением времени в артериальной стенке начинают откладываться и другие частицы, что способствует росту и прогрессированию атеросклеротических бляшек. Выраженность атеросклероза у пациентов с ХИМ и ЦМА соответствует большему времени контакта сосудистой стенки с окисленными формами ЛПНП. Возможно, что прогрессирование ХИМ, обусловленной атеросклерозом и наличием дисфункции эндотелия, связано с отложением в стенке сосудов большого количества ЛПНП и нарастанием уровня СРБ.

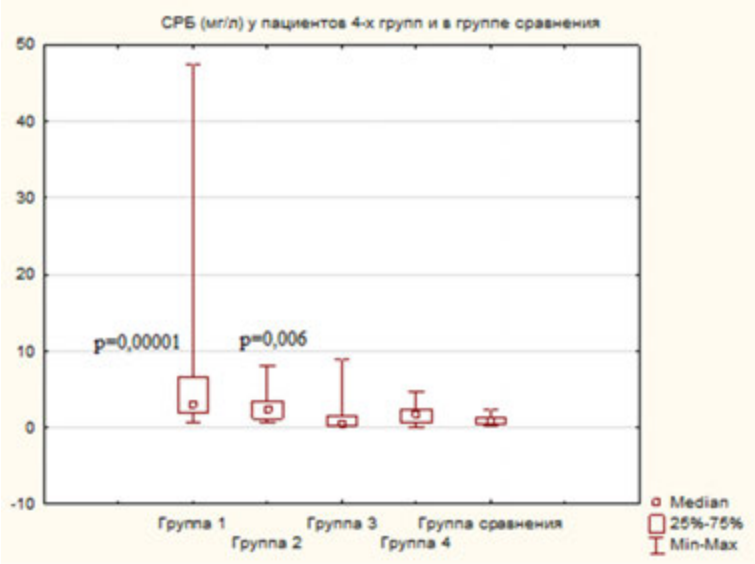

Рисунок 1 – Концентрация СРБ у пациентов 4 групп и группы сравнения

Figure 1 – CRP concentration in patients of 4 groups and the comparison group

Известно, что важнейшим патогенетическим фактором формирования эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии является дисбаланс показателей гемостаза, в том числе, изменяющих фибринолитическую активность в крови, а также гиперэкспрессия молекул клеточной адгезии.

Анализ результатов исследования концентрации ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), а также васкулярных маркеров дисфункции эндотелия – VCAM-1 и VEGF у пациентов 4-х групп и в группе сравнения представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели повреждения сосудистой стенки и ангиогенеза у пациентов 4-х групп и группы сравнения

Table 2 – Indicators of vascular wall damage and angiogenesis in patients of 4 groups and the comparison group

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа сравнения
PAI-1, нг/мл	43,2 (25,7; 58,6) *U*, *p* = 0,003	27,3 (17; 34,1)	29 (22; 48,2)	33,4 (21,6; 48) *U*, *p* = 0,04	24,2 (16,4;29)
VCAM-1, нг/мл	546 (290; 744) *U*, *p* = 0,001	444 (351; 857) *U*, *p* = 0,07	395 (255; 972) *U*, *p* = 0,04	286 (266; 442)	275 (248; 426)
VEGF, пг/мл	327 (207; 963) *U*, *p* = 0,08	671 (311; 825) *U*, *p* = 0,07	228 (173; 1863)	344 (67; 376)	212 (152; 254)

Примечание – p – различия достоверны относительно группы сравнения по критерию *U*.

В крови пациентов 1-й группы с ХИМ+ЦМА+АГ прослеживалось статистически значимое превышение концентрации PAI-1 в 1,8 раза (p = 0,003); VCAM-1 в 2 раза (p = 0,001); тенденция к возрастанию VEGF – в 1,5 раза (p = 0,08) относительно группы сравнения.

У пациентов 2-й группы с ХИМ+ЦМА без АГ выявлена тенденция к повышению концентрации VCAM-1 (p = 0,07) и VEGF (p = 0,07).

У пациентов 3-й группы без ХИМ, но с наличием ЦМА выявлена достоверное повышение уровня VCAM-1 (p = 0,04).

У пациентов 4-й группы без ХИМ и ЦМА, но имеющих АГ, содержание VCAM-1 и VEGF не отличалось от данных, полученных в группе сравнения, содержание PAI-1 достоверно превышало норму в 1,4 раза (p = 0,04).

В физиологических условиях эндотелиальные клетки практически не экспрессируют молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Гиперэкспрессия VCAM-1 в крови у пациентов 1, 2 и 3-й группы, имеющих МРТ-паттерны ЦМА, свидетельствует о повышенной адгезивной активности моноцитов, лейкоцитов и их высокой миграции в сосудистую стенку. Это можно считать как причиной, так и следствием высокой активности эндотелиодеструктивных процессов в микроциркуляторном русле головного мозга.

Возрастание концентрации VEGF в крови пациентов 1-й и 2-й групп, имеющих выраженные клинические проявления ХИМ, свидетельствует о неоваскулогенезе и повышении проницаемости сосудистой стенки, в том числе, через гематоэнцефалический барьер.

Достоверное повышение уровня PAI-1 у пациентов 4-й группы с АГ и отсутствием церебральных жалоб указывает, что у них может быть снижена фибринолитическую активность крови. Ранее было показано, что уровень PAI-1 не влияет на тяжесть поражения ткани головного мозга у пациентов 50–65 лет с церебральным атеросклерозом без когнитивных нарушений [10, 11]. В то же время несколько исследований продемонстрировали, что PAI-1 является независимым фактором риска инсульта [12] и атеросклероза [13].

В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа по критерию Спирмена в группе 1 установлена отрицательная линейная зависимость между шкалой MoCA и содержанием PAI-1 (r = –0,5, p = 0,014). Поскольку PAI-1 является основным ингибитором фибринолитической системы, повышенные уровни PAI-1 создают гипофибринолитическое или протромботическое состояние, которое может способствовать развитию и дальнейшему прогрессированию ишемических цереброваскулярных заболеваний.

Таким образом, нарастание содержания в крови маркеров повреждения эндотелия микроциркуляторного русла и активация ангиогенеза связаны с наличием ЦМА у пациентов с ХИМ и без ХИМ, что указывает на участие данных факторов в патогенезе этих заболеваний и может быть полезным для диагностики степени их прогрессирования при нарастании неврологического и когнитивного дефицита.

Заключение

При сравнении количественных показателей уровней маркеров эндотелия, СРБ и активности фибринолиза в крови пациентов церебральным атеросклерозом, АГ, клиническими проявлениями ХИМ и МРТ-признаками ЦМА установлено статистически значимое повышение концентрации СРБ, VCAM-1 и PAI-1 относительно группы сравнения. Анализ результатов исследования в 4-й группе пациентов с церебральным атеросклерозом без ХИМ и ЦМА выявлено значимое возрастание концентрации PAI-1 в 1,4 раза, что указывает на первичный признак заболевания, затрагивающий недостаточную антифибролитическую активность крови у данных пациентов.

При исследовании маркеров адгезивных свойств эндотелиоцитов выявлено повышение уровня VCAM-1 в 1-й, 2-й и 3-й группах пациентов с установленными МРТ-признаками ЦМА. Тенденция к возрастанию концентрации VEGF в крови наблюдалась у пациентов 1-й (p = 0,08) и 2-й (p = 0,07) групп, что свидетельствует о неоваскулогенезе и повышении проницаемости сосудистой стенки у пациентов, имеющих клинические проявления ХИМ.

Установление зависимости между шкалой когнитивного дефицита MoCA и содержанием PAI-1 у пациентов с ХИМ, ЦМА и АГ указывает на существенную связь развития клинических осложнений с повышенным риском тромбообразования сосудов микроциркуляторного русла головного мозга. Повышение концентрации в крови маркеров дисфункции эндотелия и активация ангиогенеза сопряжено с наличием ЦМА у пациентов с клиническими проявлениями ХИМ и без них, что может рассматриваться в качестве одного из звеньев прогрессирования церебральной ишемии и позволит в дальнейшем дать возможность для стратификации пациентов и разработки персонализированных стратегий нейроваскулярной протекции.

Список использованных источников

1. Гусев, Е. И. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение) / Е. И. Гусев, Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова. – М.: АСТ. – 2019. – 190 с.
2. Semantics, epidemiology and semiology of stroke / P. Boursin, S. Paternotte , B. Dercy [et al.] // Soins. – 2018. – Vol. 63, № 828. – P. 24–27. doi: 10.1016/j.soin.2018.06.008
3. Pantoni, L. Cerebral Small Vessel Disease / L. Pantoni, P.B. Gorelick // Cambridge, UK. – 2014. – 371 p. doi:10.1017/CBO9781139382694
4. Нейропсихологический статус у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская, А. А. Левшенкова, Е. И. Сидоренко, Ю. И. Подольская // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 2(48). – С. 38–42.
5. Суслина, З. А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танашян, О. В. Лагода // Атеротромбоз. – 2009. – № 2. – С. 60–67.
6. Максимова, М. Ю. Методы диагностики атеросклероза артерий головного мозга в клинической практике / М. Ю. Максимова, Д. З. Коробкова, М. В. Кротенкова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – № 6. – С. 35–41.
7. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танашян, М. А. Домашенко [и др.] // Клин. неврол. – 2008. – Т.2, № 1. – С. 4-11.
8. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.
9. Kudo, I. K. The Relationship between Endothelial Dysfunction and Endothelial Cell Markers in Peripheral Arterial Disease / I. K. Kudo, T. T. Toyofuku, Y. Inoue // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 11. – e0166840.
10. Экспрессия ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа и показатели вторичного гемостаза у пациентов с транзиторной ишемической атакой в условиях применения лазерной гемотерапии / Н. И. Нечипуренко, Ю. И. Степанова, И. Д. Пашковская, В. М. Юдицкая // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9 (3). – С. 374–382.
11. Crystal Structure of the Michaelis Complex between Tissue-type Plasminogen Activator and Plasminogen Activators Inhibitor-1 / L. Gong, M. Liu, T. Zeng [et al.] // J. Biol Chem. – 2015. – Vol. 290. – № 43. – P. 25795–25804.
12. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / R. G. Jung, P. Motazedian, F. D. Ramirez [et al.] // Thromb. J. – 2018. – Vol. 16. – P. 1–12.
13. PAI-1 levels are related to insulin resistance and carotid atherosclerosis in subjects with familial combined hyperlipidemia / A. Carratala, S. Martinez-Hervas, E. Rodriguez-Borja [et al.] // J. Investig. Med. – 2017. – Vol. 66. – P. 17–21.

References

1 Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. Khronicheskaya tserebrovaskulyarnaya nedostatochnost' (faktory riska, patogenez, klinika, lecheniye) [Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinical presentation, treatment)]. M.: AST.2019:190. (Russian).
2 Boursin P, Paternotte S, Dercy B. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*. 2018;63(828):24-27. doi: 10.1016/j.soin.2018.06.008.
3 Pantoni L, Gorelick PB. Cerebral Small Vessel Disease. Cambridge, UK. 2014:371 p. doi:10.1017/CBO9781139382694
4 Galinovskaya NV, Levshenkova AA, Sidorenko EI, Podol'skaya YI. Neyropsikhologicheskiy status u patsiyentov s prekhodyashchimi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya [Neuropsychological status in patients with transient ischemic attacks]. *Problemy zdorov'ya i ekologii [Problems of health and ecology*].2016;2(48):38-42. (Russian).
5 Suslina ZA, Tanashyan MM, Lagoda OV. Ateroskleroz i ishemicheskiye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya [Atherosclerosis and ischemic disorders of cerebral circulation]. *Aterotromboz [Atherothrombosis*].2009;2:60-67. (Russian).

6 Maksimova MY, Korobkova DZ. Metody diagnostiki ateroskleroza arteriy golovnogo mozga v klinicheskoy praktike [Methods for diagnosing atherosclerosis of the cerebral arteries in clinical practice]. *Vestnik rentgenologii i radiologii [Bulletin of Roentgenology and Radiology]*. 2012:6:35-41. (Russian).
7 Suslina ZA, Tanashyan MM, Domashenko MA i dr. Disfunktsiya endoteliya pri ishemicheskikh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya [Endothelial dysfunction in ischemic cerebral circulation disorders] *Klin. nevrol.*2008;2(1):4-11. (Russian).
8 Mel'nikova YS, Makarova TP. Endotelial'naya disfunktsiya kak tsentral'noye zveno patogeneza khronicheskikh bolezney [Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases] *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2015;96(4):659-665. (Russian).
9 Kudo IK, Toyofuku TT, Inoue Y. The Relationship between Endothelial Dysfunction and Endothelial Cell Markers in Peripheral Arterial Disease. *PLoS ONE.*2016;11(11):e0166840.
10 Nechipurenko NI, Stepanova YI, Pashkovskaya ID, Yuditskaya VM. Ekspressiya ingibitora tkanevogo aktivatora plazminogena-1 i pokazateli vtorichnogo gemostaza u patsiyentov s tranzitornoy ishemicheskoy atakoy v usloviyakh primeneniya lazernoy gemoterapii [Expression of tissue plasminogen activator inhibitor type 1 and secondary hemostasis indices in patients with transient ischemic attack using laser hemotherapy]. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Yevropa [Neurology and neurosurgery.* Eastern Europe]. 2019;9 (3):374-382. (Russian).
11 Gong L, Liu M, Zeng T, Shi X, Yuan C, Andreasen PA, Huang M. Crystal Structure of the Michaelis Complex between Tissue-type Plasminogen Activator and Plasminogen Activators Inhibitor-1. *J. Biol Chem.*2015;290(43):25795-25804.
12 Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S, Faraz MA, Labinaz A, Jung Y, Hibbert B Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Thromb. J.* 2018;16:1–12.
13 Carratala A, Martinez-Hervas S, Rodriguez-Borja E, Benito E, Real JT, Saez GT, Carmena R, Ascaso JF. PAI-1 levels are related to insulin resistance and carotid atherosclerosis in subjects with familial combined hyperlipidemia. *J. Investig. Med.* 2017;66:17–21.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

I. D. Pashkouskaya, N. I. Nechipurenko, L. N. Novikova,
T. A. Prokopenko, V. M. Yudickaya

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Republic of Belarus

Background. Early detection of biological markers of endothelial dysfunction in the blood of patients with cerebral atherosclerosis and arterial hypertension (AH) can not only improve the accuracy of predicting the development and diagnosis of chronic cerebral ischemia (CCI), but also allow for the improvement of pathogenetically based methods for correcting the identified disorders.

Objective. To study the content of markers of endothelial dysfunction in the blood of patients with cerebral atherosclerosis and hypertension depending on the presence or absence of CCI.

Materials and methods. A total of 61 patients were examined, divided into four groups based on the presence of CMI, cerebral microangiopathy (CMA), and hypertension. The patients underwent ultrasound examination of the brachiocephalic arteries and MRI of the brain. Blood lipid profile, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), CRP, and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels were measured.

Results. In patients with cerebral atherosclerosis and clinical signs of CCI, elevated levels of CRP, VCAM-1, PAI-1, and VEGF were found relative to normal. A negative correlation was found between the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score and PAI-1 levels ($p = 0.014$) in these patients.

Conclusion. An increase in the concentrations of vascular cell adhesion molecules, plasminogen activator inhibitor type 1 and vascular endothelial growth factor in the blood of patients with CCI against the background of cerebral atherosclerosis and hypertension are indicators reflecting the contribution of endothelial dysfunction to the pathogenetic structure of CCI.

Keywords: markers of endothelial dysfunction, fibrinolysis, inflammatory reactions, cerebral atherosclerosis, arterial hypertension, chronic cerebral ischemia.

УДК 618.3-06:616.98:578.834.1SARS-CoV-2:618.36-078.088.7

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ НОРМАЛИЗОВАННОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ И ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИРУЕМОГО ФАКТОРА-1-А В ПЛАЦЕНТЕ РОДИЛЬНИЦ С COVID-19

О. С. Полуян, С. А. Костюк

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Низкое содержание кислорода при наступлении беременности имеет решающее значение для развития плаценты и эмбриона: индуцируются анаэробные процессы, снижается потребление кислорода, что обеспечивает и улучшает кровоснабжение. Инфицирование SARS-CoV-2 (оказывающего негативное воздействие на органы, несущие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента, в частности плаценту) связано с рядом неблагоприятных исходов беременности.

Цель исследования. определить уровни нормализованной экспрессии генов гипоксии *eNOS* и *HIF-1*-α в парафинизированных образцах тканей плаценты родильниц с COVID-19 в зависимости от сроков инфицирования во время беременности.

Материалы и методы. Основная группа – беременные женщины с подтвержденным COVID-19 на любом сроке беременности (N = 60). Группа сравнения – беременные женщины без клинико-лабораторных признаков ОРВИ (N = 20). Выделение РНК из парафинизированных образцов тканей плаценты проводилось с использованием набора реагентов «ReliaPrep FFPE Total RNA Miniprep System» (Promega, США).

Результаты. На основании проведенных исследований установлено статистически значимое ($p < 0,05$) достоверное повышение уровней нормализованной экспрессии генов гипоксии eNOS и HIF-1-α в образцах плацент родильниц с COVID-19 в зависимости от сроков инфицирования по сравнению с контрольной группой (родильницы без признаков инфицирования COVID-19).

Заключение. Подобраны специфические праймеры, оптимизированы составы реакционных смесей и температурные профили амплификации, разработан метод определения уровней нормализованной экспрессии генов *eNOS* и *HIF-1*-α в парафинизированных образцах тканей плаценты с нормализацией относительно гена *GAPDH.* Установлены различающиеся уровни экспрессии таргетных генов в зависимости от сроков инфицирования.

Ключевые слова: ПЦР с обратной транскрипцией, уровни нормализованной экспрессии, гены гипоксии, плацента, COVID-19.

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) передается в основном от человека к человеку при тесном контакте и воздушно-капельным путем, при этом механизм ее действия во время беременности до конца не изучен. Известно, что COVID-19, вызываемый коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), оказывает негативное воздействие на органы, несущие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Одним из таких органов является плацента [1].

На раннем этапе пандемии возникало множество вопросов относительно влияния COVID-19 на беременных женщин, в том числе, повышает ли беременность восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, чаще ли у беременных женщин развивается тяжелое течение заболевания, и увеличивает ли инфекция SARS-CoV-2 риск неблагоприятных исходов беременности и развития патологических состояний новорожденных.

COVID-19 вызывает более тяжелое течение заболевания во время беременности. По сравнению с небеременными женщинами, у беременных женщин вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) была в 3 раза выше (10,5 против 3,9 на 1000), вероятность необходимости инвазивной вентиляции легких – в 2,9 раза выше (2,9 против 1,1 на 1000 случаев), вероятность необходимости экстракорпоральной мембранной оксигенации – в 2,4 раза выше (0,7 против 0,3 на 1000 случаев), а вероятность летального исхода – в 1,7 раза выше (1,5 против 1,2 на 1000 случаев). Повышенный риск тяжелого течения заболевания во время беременности может быть обусловлен механическими изменениями, такими как уменьшение объема легких по мере роста плода, иммунологическими изменениями и повышенным риском развития тромбоэмболических заболеваний [2].

Гипертония при беременности – общий термин, который включает в себя хроническую гипертонию, гестационную гипертонию, преэклампсию, эклампсию и HELLP-синдром (гемолиз, повышение уровня ферментов печени и низкий уровень тромбоцитов) [2].

Преэклампсия – расстройство, характеризующееся распространенной дисфункцией эндотелия сосудов и вазоспазмом, возникающее после 20 недель беременности. К клиническим проявлениям преэклампсии относятся головная боль, нарушения зрения, боли в животе, тошнота, рвота, протеинурия или быстро прогрессирующий отек. Преэклампсия встречается в 2–8 % всех беременностей. Это одна из ведущих причин материнской и перинатальной смертности и заболеваемости во всем мире. Исследования показали, что к ключевым патофизиологическим механизмам развития преэклампсии относятся: нарушение процессов плацентации, имплантации, ремоделирования сосудов, изменения в иммунной системе, а также изменение фетально-материнского взаимодействия [3].

Оксид азота (NO) – мощный вазодилататор, ранее известный как эндотелиальный релаксирующий фактор (EDRF), вырабатываемый и высвобождаемый эндотелиальными клетками сосудов. NO обладает разнообразными биологическими функциями и вырабатывается клетками других типов, помимо эндотелия [4]. NO способствует системной вазодилатации матери во время беременности, регулирует маточный и фетоплацентарный кровоток и участвует в маточном покое перед родами [5]. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) – это фермент, одна из трех изоформ, синтезирующих оксид азота (NO), газообразную и липофильную молекулу. eNOS в основном отвечает за образование NO в сосудистом эндотелии, регулируя сосудистый тонус, клеточную пролиферацию, адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов. NO, продуцируемый eNOS, обладает антиоксидантными свойствами, снижает образование супероксид-аниона. Нарушение выработки NO приводит к патогенезу ряда заболеваний, таких как гипертония и преэклампсия [1].

Гипоксия-индуцируемый фактор (HIF) – это транскрипционный фактор, играющий роль в контроле роста, дифференцировки и метаболизма клеток. HIF-1 – гетеродимер, состоящий из регулируемых кислородом субъединиц HIF-1α и HIF-2α, а также конститутивно экспрессируемого HIF-1β. HIF-1 является важным регулятором кислородного гомеостаза у человека и имеет решающее значение для развития плаценты. В нормоксических условиях HIF-1β становится неактивным из-за его быстрого распада [3].

В течение первого триместра беременности плацента человека развивается в гипоксической среде из-за окклюзии спиральных артериол матки, вызванной инвазией экстраворсинчатых трофобластов в децидуальную оболочку, что имеет решающее значение для успешной беременности. Этот период низкого содержания кислорода имеет решающее значение для развития плаценты и эмбриона, поскольку он генерирует HIF, который индуцирует анаэробные процессы, снижает потребление кислорода и способствует ангиогенезу, что обеспечивает и улучшает кровоснабжение [3].

Несмотря на то, что SARS-CoV-2 редко передается плоду трансплацентарно, в современной литературе имеются данные о том, что инфекция SARS-CoV-2 во время беременности связана с рядом неблагоприятных исходов беременности. Систематический обзор и метаанализ опубликованных результатов исследований с соответствующими группами сравнения выявили повышен-

ный риск преэклампсии, преждевременных родов и мертворождения среди беременных женщин с инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с беременными женщинами без инфекции SARS-CoV-2 [2].

Цель исследования – определить уровни нормализованной экспрессии генов гипоксии *eNOS* и *HIF-1-α* в парафинизированных образцах тканей плаценты родильниц с COVID-19 в зависимости от сроков инфицирования во время беременности.

Материалы и методы

Для проведения молекулярно-генетических исследований в качестве биологического материала использовали парафинизированные образцы тканей плаценты.

Основную группу составили беременные женщины с подтвержденным COVID-19 на любом сроке беременности (N = 60). В зависимости от сроков беременности при инфицировании SARS-CoV-2 пациентки разделены на 3 подгруппы: подгруппа 1А – 14 женщин в I триместре беременности на сроке до 13^{+6} недель; подгруппа 1Б – 17 женщин во II триместре беременности на сроке от 14^{+0} до 26^{+6} недель; подгруппа 1В – 29 женщин в III триместре беременности на сроке от 27^{+0} недель и более. Контрольная группа – беременные женщины без клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций (N = 20). Форма информированного согласия от пациентов, включенных в исследование, одобрена Комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 8 от 7 мая 2024 г.)».

Выделение РНК из парафинизированных образцов тканей плаценты проводилось с использованием набора реагентов «ReliaPrep FFPE Total RNA Miniprep System» (Promega, США).

Для определения концентрации РНК и степени чистоты выделенной нуклеиновой кислоты проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo scientific, США) на длине волны л = 230 нм. Степень чистоты выделенной РНК оценивали по соотношениям 260/280 и 260/230. Полученный раствор после оценки качества РНК подвергали обратной транскрипции. Полученную в результате обратной транскрипции кДНК использовали для постановки ПЦР в режиме реального времени с участием специально подобранных пар праймеров для каждого гена, включая house-keeping ген, с использованием программного обеспечения VectorNTI.

Расчет уровней нормализованной экспрессии (УНЭ) таргетных генов осуществляли по формуле

$$\% \text{ уровня экспрессии} = 2^{-(\text{Ct таргетного гена} - \text{Ct house-keeping})} \cdot 100\ \%, \quad (1)$$

где Ct – пороговый цикл [6].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметрическое распределение (проверку на нормальность проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова) и представлены в виде значений медианы и квартилей (Me (Q25/75)). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят уровень $p < 0{,}05$ [7].

Результаты

На первом этапе для анализа возможности использования подобранных пар праймеров (таблица 1) при определении экспрессии генов *eNOS* и *HIF-1-α* проводили моноплексную ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Амплификацию для каждого гена проводили в 10 случайных образцах, пробы ставили в дублях.

Для проведения обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ) одношаговым методом использовали набор реагентов «Премикс ArtMix-RT ревертаза» («АртБиоТех», РБ).

Состав реакционной смеси: 5 мкл реагента ArtMix-RT (5-ти кратная смесь), 0,5 мкл forward-праймера (в концентрации 50 мкМ), 0,5 мкл reverse-праймера (в концентрации 50 мкМ), 5 мкл выделенной РНК-матрицы, 14,0 мкл воды DEPC; конечный объем – 25 мкл.

Температурный профиль амплификации: 52 °С – 45 мин; 95 °С – 2 мин; 95 °С – 10 с, 60 °С – 60 с (40 циклов); плавление 60–95 °С с использованием термоциклера «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия).

Таблица 1 – Выбранные последовательности олигонуклеотидных праймеров специфических участков генов и house-keeping генов

Table 1 – Selected sequences of oligonucleotide primers for specific gene regions and house-keeping genes

№	Олигонуклеотид	Количество, OE_{260}	Последовательность олигонуклеотида, 5’ → 3’
1	eNOS-F	1	CCTCGTCCCTGTGGAAAGAC
2	eNOS-R	1	TGCTTCATGAAAGAGGCCGT
3	HIF1α-F	1	CAGTCGACACAGCCTGGATA
4	HIF1α-R	1	CCACCTCTTTTGGCAAGCAT
5	GAPDH-F	1	ATCATCCCTGCCTCTACTGG
6	GAPDH-R	1	CCCTCCGACGCCTGCTTCAC
7	HGUS-F	1	CTCATTTGGAATTTTGCCGATT
8	HGUS-R	1	CCGAGTGAAGATCCCCTTTTTA
9	β-actin-F	1	CGTACCACTGGCATCGTGAT
10	β-actin-R	1	GTGTTGGCGTACAGGTCTTTG
11	HPRT1-F	1	CCTTGGTCAAGCAGTATAATC
12	HPRT1-R	1	GGGCATATCCTACAACAAAC

Сиквенс-анализ проводили с использованием набора реагентов BigDye Terminator Cycle Sequencing kit v3.1 («Applied Biosystems», США) и forward-праймера для каждого гена. Отсеквенированные фрагменты ДНК подвергались очистке с использованием DyeEx 2.0 Spin kit («Qiagen», Германия) и последующему электрофоретическому анализу на генетическом анализаторе ABI Prism 310 («Applied Biosystems», США) [6].

Полученные данные о нуклеотидной последовательности образцов сравнивали с зарегистрированными последовательностями анализируемых генов в on-line поисковой системе BLAST (www.ncbi.nlm.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html) для идентификации принадлежности той или иной последовательности к определенному гену. Все анализируемые образцы имели 100% гомологию с зарегистрированными в базе данных последовательностями, что свидетельствовало о 100% специфичности разработанной методики [6].

Для оценки эффективности протекания ПЦР проводили амплификацию 10-кратных разведений образцов кДНК, с целью построения стандартной кривой. Концентрацию кДНК в неразведенном образце условно принимали за 100 и делали 2 разведения (10, 1). Амплификацию проб проводили в дублях.

При анализе результатов амплификации проводили построение стандартной кривой корреляции между значениями пороговых циклов Ct и log10 условной концентрации кДНК для изучаемых генов.

Количественное определение house-keeping генов проводили в тех же образцах, в которых оценивали амплификацию исследуемых таргетных генов, для оценки концентрации применяли плазмидный стандарт. Амплификацию всех проб проводили в дублях, для расчета коэффициента вариации использовали средние значения концентраций.

В ходе оценки эффективности протекания реакции амплификации генов *GAPDH, HGUS,* β-*actin* и *HPRT1* было установлено, что для дальнейшей клинической апробации разработанного метода следует использовать ген *GAPDH* в связи с получением наибольших значений эффективности протекания реакции. Сравнение эффективностей протекания реакции для референсного гена *GAPDH* и исследуемых таргентных генов *eNOS* и *HIF-1*-α позволило сделать вывод о возможности про-

ведения мультиплексной ПЦР для одновременной амплификации таргетного и референсного генов.

При оптимизации мультиплексной ПЦР-РВ в одной пробирке одновременно амплифицировали один из исследуемых генов (*eNOS, HIF-1-α*) и референсный ген *GAPDH*. Состав реакционной смеси: 5 мкл реагента ArtMix-RT (5-ти кратная смесь), по 0,2 мкл forward- и reverse-праймеров (в концентрации 50 мкМ) таргетных генов, по 0,2 мкл forward- и reverse-праймеров гена *GAPDH* (в концентрации 50 мкМ), 5 мкл выделенной РНК-матрицы, 14,2 мкл воды DEPC; конечный объем – 25 мкл. Температурный профиль амплификации: ревертирование: 52 °С – 30 мин; 1 цикл: 94 °С – 2 мин; 45 циклов: 94 °С – 15 с, 60 °С – 30 с; плавление 60–95 °С.

Для клинической апробации разработанного молекулярно-генетического метода определения уровней нормализованной экспрессии генов *eNOS* и *HIF-1*-α в качестве биологического материала использовали по 20 парафинизированных образцов тканей плаценты родильниц с COVID-19 параллельно для материнской и плодной частей.

При определении концентрации РНК установлено, что во всех образцах содержание нуклеиновой кислоты составило 31-89 нг/мкл, что является приемлемым для проведения этапа обратной транскрипции. Соотношение 260/280 и 260/230 составило 1,94-1,96 и 2,12-2,14 соответственно, что свидетельствует о высокой степени чистоты выделенной РНК.

Для проведения обратной транскрипции с последующей количественной ПЦР в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ) одношаговым методом использовали набор реагентов ArtMix-RT (ООО «АртБиоТех», РБ), специально подобранные пары праймеров (ОДО «Праймтех», РБ) для каждого гена, включая house-keeping ген; постановку ОТ-ПЦР-РВ осуществляли с использованием термоциклера-амплификатора «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия) с соответствующим программным обеспечением.

В каждой пробирке проводили амплификацию одного из исследуемых генов (*eNOS, HIF-1*-α) и house-keeping гена человека *GAPDH*, относительного которого проводилась нормализация, по значениям пороговых циклов Ct исследуемых генов, для сравнения уровней экспрессии.

Расчет уровней нормализованной экспрессии (УНЭ) таргетных генов осуществляли по формуле (1).

На первом этапе анализ данных проведенных молекулярно-генетических исследований по определению уровней нормализованной экспрессии генов *eNOS* и *HIF-1*-α проводился для основной группы беременных женщин вне зависимости от сроков инфицирования SARS-CoV-2 и группы контроля.

Уровни нормализованной экспрессии гена *eNOS* для группы беременных женщин с признаками инфицирования COVID-19 составили Me (Q25/75) 10,86 (6,87/14,93)%, для группы беременных женщин без признаков инфицирования COVID-19 – 3,37 (2,45/5,31)% (рисунок 1).

Использование непараметрического критерия Манна-Уитни позволило выя-

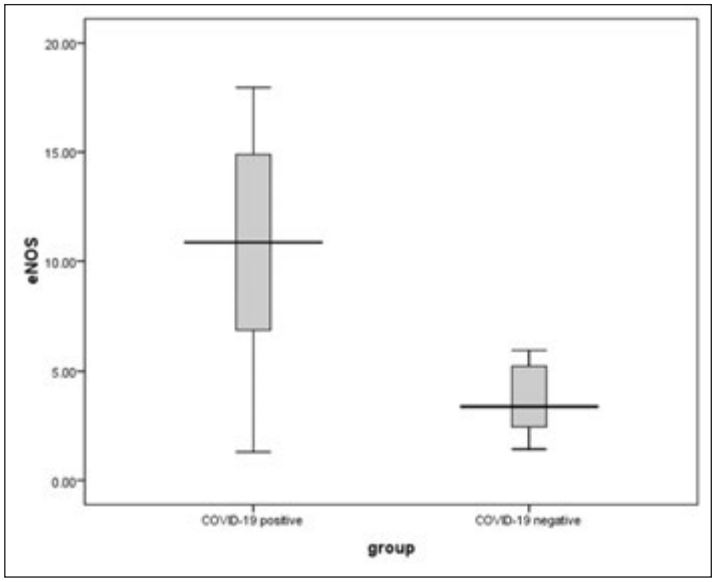

Рисунок 1 – Уровни нормализованной экспрессии гена *eNOS* в образцах плаценты родильниц основной группы и группы контроля

Figure 1 – Levels of normalized *eNOS* gene expression in placenta samples from mothers in the main group and control group

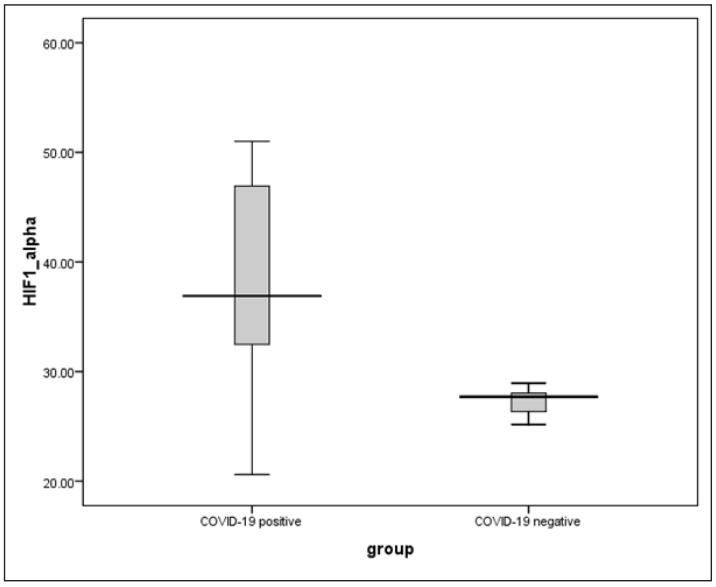

Рисунок 2 – Уровни нормализованной экспрессии гена *HIF-1*-α в образцах плаценты родильниц основной группы и группы контроля

Figure 2 – Levels of normalized *HIF-1-α* gene expression in placenta samples from mothers in the main group and control group

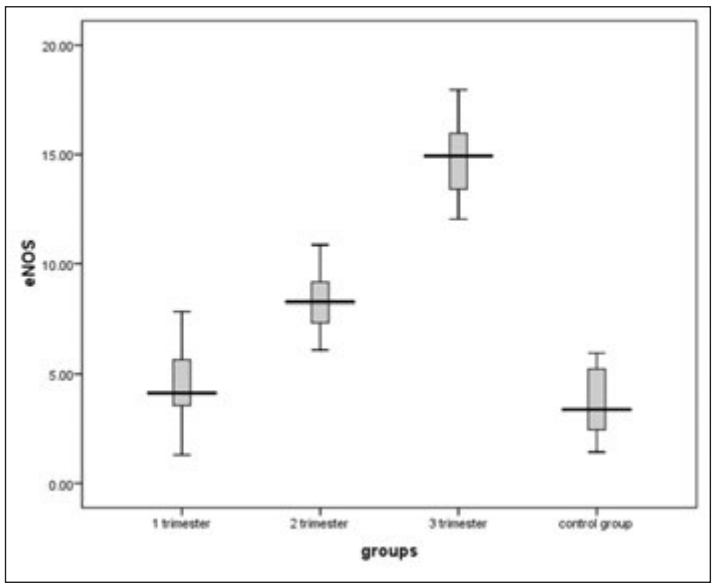

Рисунок 3 – Уровни нормализованной экспрессии гена *eNOS* в образцах плаценты родильниц основной группы (в зависимости от сроков инфицирования SARS-CoV-2) и группы контроля

Figure 3 – Levels of normalized *eNOS* gene expression in placenta samples from mothers in the main group (depending on the timing of SARS-CoV-2 infection) and the control group

вить наличие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *eNOS*» между группами 1–2 ($Z = –6,444$, $p < 0,001$).

Уровни нормализованной экспрессии гена *HIF-1*-α для группы беременных женщин с признаками инфицирования COVID-19 составили Me (Q25/75) 36,90 (32,45/47,26)%, для группы беременных женщин без признаков инфицирования COVID-19 – 27,70 (26,33/28,14)% (рисунок 2).

Использование непараметрического критерия Манна-Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *HIF-1*-α» между группами 1–2 ($Z = –6,652$, $p < 0,001$).

На следующем этапе был проведен статистический анализ данных молекулярно-генетических исследований по определению уровней нормализованной экспрессии генов *eNOS* и *HIF-1*-α в зависимости от срока инфицирования SARS-CoV-2.

Уровни нормализованной экспрессии гена *eNOS* для группы беременных женщин с признаками инфицирования COVID-19 в I триместре беременности составили Me (Q25/75) 4,13 (3,46/6,00)%, во II триместре беременности – 8,26 (7,00/9,38)%, в триместре беременности – 15,98 (14,93/17,71)% (рисунок 3).

Использование непараметрического критерия Манна–Уитни позволило выявить статистически значимые различия по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *eNOS*» для групп 1–2 ($Z = –3,300$, $p = 0,001$), 1–3 ($Z = –5,410$, $p < 0,001$), 2–3 ($Z = –5,410$, $p < 0,001$), 2–4 ($Z = –5,410$, $p < 0,001$), 3–4 ($Z = –5,410$, $p < 0,001$), тогда как для групп 1–4 различий выявлено не было ($Z = –1,941$, $p = 0,052$).

Уровни нормализованной экспрессии гена *HIF-1-α* для группы беременных женщин с признаками инфицирования COVID-19 в I триместре беременности составили Me (Q25/75) 28,38 (27,28/

29,10)%, во II триместре беременности – 34,70 (33,31/36,04)%, в триместре беременности – 47,26 (45,34/50,26)% (рисунок 4).

Использование непараметрического критерия Манна-Уитни позволило выявить отсутствие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *HIF-1*-α» для групп 1–2 (Z = –3,300, p = 0,001), 1–3 (Z = –5,410, p < 0,001), 2–3 (Z = –5,410, p < 0,001), 2–4 (Z = –5,410, p < 0,001), 3–4 (Z =–5,410, p < 0,001), тогда как для групп 1–4 различий выявлено не было (Z = –1,267, p = 0,205).

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено статистически значимое (p < 0,05) достоверное повышение уровней нормализованной экспрессии генов гипоксии *eNOS* и *HIF-1*-α в образцах плацент родильниц с COVID-19 в зависимости от сроков инфицирования по сравнению с контрольной группой (родильницы без признаков инфицирования COVID-19).

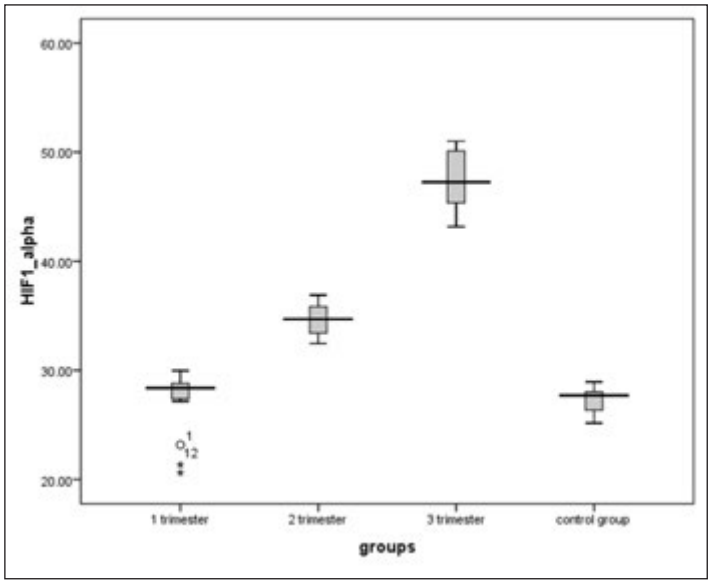

Рисунок 4 – Уровни нормализованной экспрессии гена *HIF-1-α* в образцах плаценты родильниц основной группы (в зависимости от сроков инфицирования SARS-CoV-2) и группы контроля

Figure 4 – Levels of normalized *HIF-1-α* gene expression in placenta samples from mothers in the main group (depending on the timing of SARS-CoV-2 infection) and the control group

Заключение

В настоящее время молекулярно-генетические методы широко используются не только для решения частных задач при выполнении научных исследований, но и повсеместно внедряются в рутинную лабораторную практику. В частности, использование метода ПЦР с обратной транскрипцией позволяет проводить определение уровней нормализованной экспрессии генов непосредственно в тканях, что обусловлено необходимостью изучения функций продуктов исследуемых генов на основе их первичной структуры. Для установления патогенетических механизмов формирования и развития патологического процесса количественное определение белковых продуктов экспрессии генов гипоксии в сыворотке и/или плазме крови пациентов не всегда является информативным. То есть не всегда количественные уровни содержания исследуемых аналитов в сыворотке/плазме крови отражают патогенетические механизмы формирования того или иного патологического процесса. Таким образом, разработка и клиническая апробация метода определения уровней нормализованной экспрессии генов гипоксии непосредственно в образцах тканей плаценты беременных, перенесших COVID-19 в различные сроки беременности, будет способствовать расширению новых фундаментальных знаний в установлении патогенетических механизмов развития плацентарных нарушений у беременных женщин с COVID-19.

С использованием разработанного метода мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией определены уровни нормализованной экспрессии генов гипоксии в парафинизированных образцах тканей плаценты пациентов с COVID-19.

На основании проведенных исследований было установлено, что уровни нормализованной экспрессии гена гипоксии *eNOS* статистически значимо достоверно (p < 0,001) выше в подгруппах 1А, 1Б и 1В при сравнении между собой. Для подгрупп 1Б и 1В аналогичные различия были установлены и при сравнении с контрольной группой (p < 0,001), тогда как для подгруппы 1А статистиче-

ски значимые достоверные различия при сравнении с контрольной группой выявлены не были (p = 0,052).

Проведенный статистический анализ уровней нормализованной экспрессии гена гипоксии *HIF-1*-α в образцах тканей плаценты, определенных с использованием разработанного метода, показал аналогичную ситуацию: статистически значимые достоверные ($p < 0,001$) различия были выявлена для подгрупп 1А, 1Б и 1В при сравнении между собой, для подгрупп 1Б и 1В – дополнительно при сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$); при этом для подгруппы 1А статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой отсутствовали (p = 0,205).

Список цитированных источников

1. Otçu, S. Evaluation of FAS and eNOS expression in COVID-19 placenta: histopathological and immunohistochemical study / S. Otçu, Ç. Ozgokce // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2023. – Vol. 27 (4). – P. 1681-1688. doi: 10.26355/eurrev_202302_31411.
2. Jamieson, D. J. An update on COVID-19 and pregnancy / D. J. Jamieson, S. A. Rasmussen // Am J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 226. – P. 177-186. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.054.
3. HIF-1A Expression in Placenta of Pregnancies Complicated with Preeclampsia and Fetal Growth Restriction / C. X. Tan, H. X. Y. Yeoh, N. A. A. M. Tazilan [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2025. – Vol. 15 (15). – P. 1843. doi: 10.3390/diagnostics15151843.
4. Ariel, I. Endothelial nitric oxide synthase immunoreactivity in early gestation and in trophoblastic disease / I. Ariel, A. Hochberg, M. Shochina // J Clin Pathol. – 1998. – Vol. 51. – P. 427–431. doi: 10.1136/jcp.51.6.427.
5. Nitric oxide platelet production in spontaneous miscarriage in the first trimester / F. Raffaelli, L. Nanetti, A. Vignini [et al.] // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 93 (6). – P. 1976–1982. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.
6. Полуян, О. С. Изучение уровней нормализованной экспрессии генов апоптоза в плаценте родильниц с COVID-19 / О. С. Полуян, С. А. Костюк // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; под ред. С. П. Рубниковича, М. Ю. Ревтовича. – Минск: БГМУ, 2025. – Вып. 15. – С. 451–458.
7. Наследов А.Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. – СПб.: Питер, 2008. – 416 с.

References

1 Otçu S, Ozgokce Ç. Evaluation of FAS and eNOS expression in COVID-19 placenta: histopathological and immunohistochemical study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(4):1681-1688. doi: 10.26355/eurrev_202302_31411.
2 Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;226(2):177-186. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.054.
3 Tan CX, Yeoh HXY, Tazilan NAAM, et al. HIF-1A Expression in Placenta of Pregnancies Complicated with Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(15):1843. doi: 10.3390/diagnostics15151843.
4 Ariel I, Hochberg A, Shochina M. Endothelial nitric oxide synthase immunoreactivity in early gestation and in trophoblastic disease. *J Clin Pathol.* 1998;51(6):427-431. doi: 10.1136/jcp.51.6.427.
5 Raffaelli F, Nanetti L, Vignini A, Mazzanti L, Giannubilo SR, Curzi M, Turi A
6 Vitali P, Tranquilli A. Nitric oxide platelet production in spontaneous miscarriage in the first trimester. *Fertil Steril.* 2010;93(6):1976-1982. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.
7 Poluyan OS, Kostyuk SA. Izucheniye urovney normalizovannoy ekspressii genov apoptoza v platsente rodil’nits s COVID-19 [Study of normalized apoptosis gene expression levels in the placenta of mothers with COVID-19]. BGMU v avangarde meditsinskoy nauki i praktiki : retsenzir. yezhegod. sb. nauch. tr. / M-vo zdravookhr. Resp. Belarus’, Bel. gos. med. un-t ; pod red. S. P. Rubnikovicha, M. Yu. Revtovicha. Minsk: BGMU, 2025;15:451-458.
8 Nasledov AD. SPSS 15: professional’nyy statisticheskiy analiz dannykh [SPSS 15: professional statistical data analysis]. SPb.: Piter; 2008. 416 p.

STUDY OF NORMALIZED EXPRESSION LEVELS OF ENDOTHELIAL NO SYNTHASE AND HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1-A GENES IN THE PLACENTA OF WOMEN WITH COVID-19

O. S. Poluyan, S. A. Kostiuk

Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

Background. Low oxygen levels during pregnancy are critical for placental and embryonic development: anaerobic processes are induced, oxygen consumption decreases, which ensures and improves blood flow. SARS-CoV-2 infection (which negatively affects organs bearing angiotensin-converting enzyme receptors, particularly the placenta) is associated with a number of adverse pregnancy outcomes.

Objective. To determine the levels of normalized expression of the hypoxia-inducing genes eNOS and HIF-1-α in paraffin-embedded placental tissue samples from women with COVID-19, depending on the timing of infection during pregnancy.

Materials and methods. The study group consisted of pregnant women with confirmed COVID-19 at any stage of pregnancy ($N = 60$). The comparison group consisted of pregnant women without clinical and laboratory signs of acute respiratory viral infection ($N = 20$). RNA extraction from paraffin-embedded placental tissue samples was performed using the ReliaPrep FFPE Total RNA Miniprep System reagent kit (Promega, USA).

Results. Based on the conducted studies, a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the levels of normalized expression of the hypoxia genes eNOS and HIF-1-α was found in placental samples from women in labor with COVID-19, depending on the timing of infection, compared with the control group (women without signs of COVID-19 infection).

Conclusion. Specific primers were selected, reaction mixture compositions and amplification temperature profiles were optimized, and a method for determining normalized expression levels of the eNOS and HIF-1-α genes in paraffin-embedded placental tissue samples with normalization relative to the GAPDH gene was developed. Different levels of target gene expression were identified depending on the timing of infection.

Keywords: reverse transcription PCR, normalized expression levels, hypoxia genes, placenta, COVID-19.

УДК 637.07

БИОНАКОПЛЕНИЕ ТОКСИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ (AS, CD, HG, PB) В МЯСЕ КРС РАЗЛИЧНЫХ ПОРОД И ОЦЕНКА ПИЩЕВОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

В. А. Сафонов[1], А. С. Пегусов[2]

[1] Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, г. Москва, Российская Федерация

[2] Воронежский государственный аграрный университет, г. Воронеж, Российская Федерация

Введение. Контаминация мясной продукции токсичными элементами (As, Cd, Hg, Pb) представляет актуальную проблему пищевой безопасности. Тяжёлые металлы накапливаются в тканях животных и оказывают кумулятивное токсическое воздействие на организм человека. Генетические особенности породы могут влиять на интенсивность бионакопления ксенобиотиков.

Цель исследования: сравнительная оценка накопления мышьяка, кадмия, ртути и свинца в мышечной ткани бычков пород бланк-блю бельж и абердин-ангус в идентичных условиях содержания и кормления.

Материалы и методы: исследование проведено на базе ООО СХП «Новомарковское» (Воронежская область). Сформированы две группы бычков по 6 голов: 1 – бланк-блю бельж, 2 – абердин-ангус. Откорм длился 20 месяцев в одинаковых условиях. Содержание токсичных элементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (Nexion 300D). Статистическую обработку проводили критерием Манна–Уитни.

Результаты: во всех исследуемых показателях выявлены достоверные межпородные различия ($p < 0,01$). Концентрации As, Cd, Hg и Pb в мышечной ткани бланк-блю бельж превышали значения абердин-ангусов на один-два порядка величины. Наиболее выраженные различия зафиксированы для ртути и свинца.

Заключение: уровень бионакопления токсичных элементов является породоспецифичным признаком и определяется генетически обусловленными особенностями метаболизма. Мясо абердин-ангусов характеризуется более благоприятными санитарно-гигиеническими показателями. Породу животных необходимо учитывать при мониторинге безопасности говядины.

Ключевые слова: токсичные металлы, бионакопление, пищевая безопасность, говядина, бланк-блю бельж, абердин-ангус.

Введение

В последние десятилетия проблема контаминации пищевых продуктов животного происхождения токсичными элементами приобретает все большую актуальность в связи с усилением антропогенной нагрузки на агроэкосистемы и интенсификацией животноводства. Тяжелые металлы и металоиды, такие как мышьяк (As), кадмий (Cd), ртуть (Hg) и свинец (Pb), обладают выраженными кумулятивными и токсическими свойствами, способны включаться в биогеохимические циклы и поступать в организм сельскохозяйственных животных преимущественно алиментарным путем (через корма, воду и почвенные компоненты) [1, 2]. Включение данных элементов в трофические цепи обусловливает их накопление в тканях животных и, как следствие, потенциальную опасность для здоровья человека при потреблении мясной продукции [3].

С позиций биохимии питания особое значение имеет изучение механизмов абсорбции, транспорта, депонирования и детоксикации токсичных элементов в организме животных. Известно, что кадмий и свинец способны конкурировать с эссенциальными микроэлементами (кальций, цинк, железо) за транспортные системы кишечника, тогда как ртуть и мышьяк активно взаимодействуют с тиоловыми группами белков, нарушая структуру и функции ферментных систем [4]. Существенную роль в регуляции метаболизма тяжелых металлов играют металлотионеины и антиоксидантные системы, уровень активности которых может варьировать в зависимости от генетических особенностей животных, условий содержания и характера кормления [5, 6].

В этой связи особый интерес представляет оценка породных различий в накоплении токсичных элементов, поскольку генетически обусловленные особенности обмена веществ, интенсивность роста, структура мышечной и жировой ткани, а также эффективность детоксикационных механизмов могут существенно влиять на уровень бионакопления ксенобиотиков [7,8]. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных загрязнению мясной продукции, сравнительные данные по различным породам крупного рогатого скота в контексте биохимии питания остаются ограниченными.

С точки зрения пищевой безопасности контроль содержания токсичных элементов в мясе является важнейшим элементом системы обеспечения качества продукции. Хроническое поступление даже низких концентраций As, Cd, Hg и Pb связано с рисками развития нефротоксических, нейротоксических, гепатотоксических и канцерогенных эффектов у человека (Melebary, 2023). В связи с этим выявление факторов, определяющих уровень накопления данных элементов в мышечной ткани, имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение для разработки эффективных стратегий ветеринарно-санитарного контроля и оптимизации кормления сельскохозяйственных животных.

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка бионакопления мышьяка, кадмия, ртути и свинца в мышечной ткани крупного рогатого скота различных пород, а также анализ

полученных данных с позиций биохимии питания и их значимости для обеспечения пищевой безопасности мясной продукции.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе ООО СХП «Новомарковское» Кантемировского района Воронежской области. Для изучения особенностей формирования мясной продуктивности крупного рогатого скота различных пород в условиях стойлового содержания были сформированы две группы бычков по 6 голов в каждой. В 1-ю группу включили чистопородных животных породы бельгийская голубая (бланк-блю бельж), во 2-ю – животных породы абердин-ангус. Все подопытные животные на протяжении эксперимента находились в клинически здоровом состоянии. Выращивание и откорм животных осуществляли в течение 20 месяцев. Производственная технология предприятия ориентирована на получение говядины за счет откорма бычков до тяжеловесных кондиций, при достижении живой массы 600 кг и более. Условия содержания, а также рационы кормления молодняка в обеих группах были идентичными, что обеспечивало сопоставимость полученных результатов и исключало влияние внешних факторов на изучаемые показатели.

Системы откорма (пастбищное содержание, состав рационов, использование минеральных добавок) для групп были одинаковыми.

Все процедуры, связанные с использованием животных, проводились в соответствии с принципами гуманного обращения с экспериментальными животными и отвечают требованиям о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. На протяжении всего экспериментального периода животные содержались в условиях, обеспечивающих удовлетворение их физиологических потребностей и минимизацию стрессовых воздействий. Убой животных осуществлялся с соблюдением действующих ветеринарно-санитарных норм и правил.

Результаты

Результаты анализа проб мяса методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на квадрупольном масс-спектрометре Nexion 300D представлены на рисунке 1.

Представленные данные демонстрируют сравнительный анализ содержания токсичных элементов (As, Cd, Hg, Pb) в мышечной ткани крупного рогатого скота двух породных групп: 1-я группа – бланк-блю бельж, 2-я группа – чистопородные абердин-ангусы. Концентрации элементов выражены в мкг/г и представлены в логарифмической шкале. Во всех случаях выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0{,}01$), что указывает на устойчивый и биологически обусловленный характер наблюдаемых эффектов.

Установлено, что содержание всех исследованных токсичных элементов достоверно выше в мышечной ткани животных 1-й группы по сравнению со 2-й группой. Для мышьяка медианные значения в группе бланк-блю бельж находятся на уровне порядка 10^{-1} мкг/г, тогда как у абердин-ангусов – около 10^{-2} мкг/г ($p = 0{,}002$). Аналогичная тенденция выявлена для кадмия: в 1-й группе концентрации варьируют в диапазоне 10^{-2}–10^{-1} мкг/г, тогда как во 2-й группе они стабильно находятся на уровне около 10^{-3} мкг/г ($p = 0{,}004$). Содержание ртути демонстрирует еще более выраженные различия: в группе бланк-блю бельж значения достигают 10^{-1}–10^{0} мкг/г, тогда как у абердин-ангусов – преимущественно 10^{-3}–10^{-2} мкг/г ($p = 0{,}002$). Для свинца также отмечается значительное превышение в 1-й группе (до 10^{0} мкг/г и выше) по сравнению со 2-й группой (10^{-2}–10^{-1} мкг/г; $p = 0{,}009$). Таким образом, различия между породами составляют в среднем один–два порядка величины.

С позиций биохимии питания выявленные различия могут быть обусловлены как экзогенными, так и эндогенными факторами. Стоит отметить, что системы откорма (пастбищное содержание, состав рационов, использование минеральных добавок) для групп были одинаковыми.

На уровне метаболизма важную роль играет связывание тяжелых металлов с белками, прежде всего с металлотионеинами, которые участвуют в детоксикации и депонировании кадмия и других элементов. Генетически обусловленные различия между породами могут определять уровень экс-

прессии этих белков, а также эффективность антиоксидантных систем, что влияет на степень накопления токсикантов в тканях. Кроме того, особенности липидного и белкового обмена могут способствовать различной степени фиксации, например, ртути, способной образовывать прочные комплексы с тиоловыми группами белков.

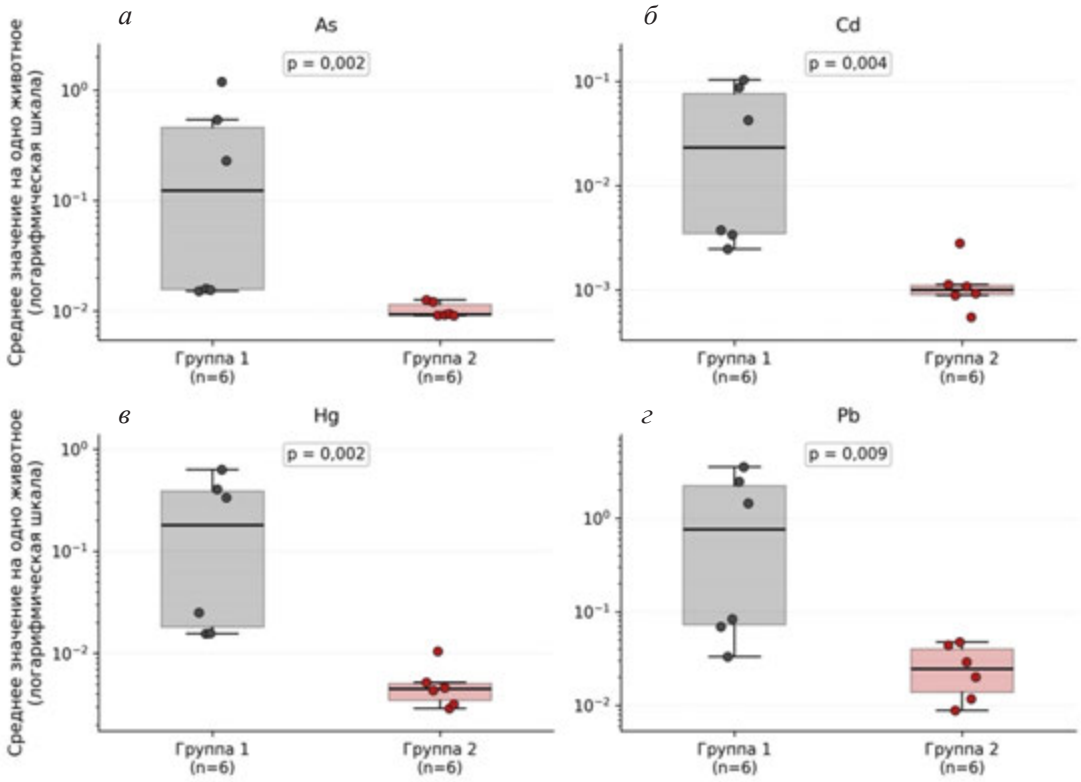

Рисунок 1 – Концентрации токсичных элементов (As, Cd, Hg, Pb) в мкг/г в мышечной ткани у бычков изучаемых пород: 1 группа – бланк-блю бельж, 2 группа – абердин-ангус. Прямоугольники показывают медиану и межквартильный размах, точки – концентрацию элементов у отдельных животных; двусторонний критерий Манна–Уитни

Figure 1 – Concentrations of toxic elements (As, Cd, Hg, Pb) in μg/g in the muscle tissue of bulls of the studied breeds: group 1 – blank-blue Belge, group 2 – Aberdeen Angus. The rectangles show the median and interquartile range, the dots show the concentration of elements in individual animals; the two–sided Mann–Whitney criterion

С точки зрения пищевой безопасности полученные результаты имеют принципиальное значение. Более высокие концентрации токсичных элементов в мясе бланк-блю бельж свидетельствуют о потенциально большем риске хронического поступления ксенобиотиков в организм человека при его употреблении. Учитывая кумулятивный характер действия кадмия и свинца, а также нейро- и гепатотоксические эффекты ртути и канцерогенный потенциал мышьяка, подобные различия требуют обязательного учета при ветеринарно-санитарной оценке продукции. Напротив, мясо породы абердин-ангус характеризуется более низким уровнем концентраций, что может свидетельствовать о более эффективных механизмах их метаболической детоксикации.

В целом, результаты исследования подтверждают, что уровень накопления токсичных элементов в мясной продукции определяется комплексным взаимодействием факторов окружающей среды, системы кормления и породных особенностей метаболизма, что необходимо учитывать при разработке стратегий обеспечения безопасности пищевых продуктов животного происхождения.

Заключение

В результате проведенного исследования установлены достоверные породные различия в уровне бионакопления токсичных элементов (As, Cd, Hg, Pb) в мышечной ткани крупного рогатого скота. Показано, что у бычков породы бланк-блю бельж концентрации всех изученных элементов статистически значимо превышают аналогичные показатели у животных породы абердин-ангус, несмотря на идентичные условия содержания и кормления. Это свидетельствует о существенной роли генетически обусловленных особенностей обмена веществ в процессах абсорбции, транспорта и депонирования ксенобиотиков.

С позиций биохимии питания выявленные различия могут быть связаны с особенностями минерального обмена, уровнем активности металлотионеинов и антиоксидантных систем, а также характером взаимодействия токсичных элементов с белковыми и липидными компонентами тканей. Полученные данные подтверждают, что эффективность детоксикационных механизмов и интенсивность бионакопления тяжелых металлов являются породоспецифичными признаками.

Установленные уровни содержания токсичных элементов имеют важное значение для оценки пищевой безопасности говядины. Более высокие концентрации As, Cd, Hg и Pb в мясе бланк-блю бельж указывают на потенциально повышенные риски хронического поступления токсикантов в организм человека. В то же время продукция, полученная от животных породы абердин-ангус, характеризуется более благоприятными показателями в контексте санитарно-гигиенических требований.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают необходимость учета породных особенностей при оценке качества и безопасности мясной продукции, а также при разработке систем мониторинга и оптимизации кормления сельскохозяйственных животных с целью снижения уровня контаминации токсичными элементами.

Исследование проведено в рамках выполнения работ по Государственным заданиям Института геохимии и аналитической химии им. В. И. Вернадского РАН и Воронежского государственного аграрного университета за счет бюджетного финансирования.

Список используемых источников

1. Ermakov, V. Characteristic features of molybdenum, copper, tungsten and rhenium accumulation in the environment. / V. Ermakov, V. Safonov, D. Dogadkin // Innovative Infrastructure Solutions. – 2021. – Vol. 6. – P.1–13. DOI: 10.1007/s41062-021-00481-5.
2. Historical aspects of medical geology. / I. Farkhutdinov, A. Zlobina, A. Farkhutdinov [et al.] // Earth Sciences History. – 2020. – Vol. 39. – P.172–183. DOI: 10.17704/1944-6187-39.1.172.
3. Tahir, I. K. A. A review of important heavy metals toxicity with special emphasis on nephrotoxicity and its management in cattle. / I. Tahir, K. A. Alkheraije // Frontiers in Veterinary Science. – 2023. – Vol. 10. – P. 2–17. https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1149720.
4. Physiological status of ‘King’ Squab pigeon (Columba livia gm. Cv. ‘King’) in biogeochemical conditions of low iodine, selenium and cobalt levels in the environment. / V. I.Vorobyev, D. V. Vorobyev, N. I. Zakharkina [et al.] // Asia Life Sciences. – 2019. – Vol. 28. – P. 99–110.
5. Mona, M. M. Evaluation of freshwater heavy metals accumulation effect on oxidative stress, Metallothionein biosynthesis and histopathology of Procambarus clarkii (Girard,1985) collected from three locations in the Delta region, Egypt. / M. M. Mona, M. L. Younis, A. I. Atlam // BMC Zool. 2023; 18;8(1):21. DOI: 10.1186/s40850-023-00183-8.
6. Safonov, V. Comparison of LPO-AOS indices and biochemical composition of animal blood in biogeochemical provinces with different levels of selenium. / V. Safonov // Biological Trace Element Research. – 2022. – Vol. 200(5). – P. 2055–2061. DOI: 10.1007/s12011-021-02825-9
7. Melebary, S. J. Heavy metal toxicity and remediation in human and agricultural systems: A review. / S. J. Melebary // Advances in Animal and Veterinary Sciences. – 2023. – Vol.11. – P. 679–694. https://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2023/11.4.679.694
8. Heavy metals accumulation in the meat, kidney and liver of cattle, broilers and goats sold in Quetta, northwestern city of Balochistan, Pakistan. / A. Mushtaq, A. Sajjad, T. Ismail, O. Ali // British Poultry Science. – 2024. – Vol.65. – P. 740–750. https://doi.org/10.1080/00071668.2024.2377743

References

1 Ermakov V, Safonov V, Dogadkin D Characteristic features of molybdenum, copper, tungsten and rhenium accumulation in the environment. *Innovative Infrastructure Solutions*. 2021; 6(2). DOI: 10.1007/s41062-021-00481-5.
2 Farkhutdinov I, Zlobina A, Farkhutdinov A, Farkhutdinova L, Matveenko I, Volfson I. Historical aspects of medical geology. *Earth Sciences History.* 2020; 39(1):172-183. DOI: 10.17704/1944-6187-39.1.172.
3 Tahir I, Alkheraije KA A review of important heavy metals toxicity with special emphasis on nephrotoxicity and its management in cattle. Frontiers in Veterinary Science. 2023; 10. https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1149720.
4 Vorobyev VI, Vorobyev DV, Zakharkina NI, Polkovnichenko AP, Safonov VA Physiological status of 'King' Squab pigeon (Columba livia gm. Cv. 'King') in biogeochemical conditions of low iodine, selenium and cobalt levels in the environment. *Asia Life Sciences*. 2019; 28(1):99-110.
5 Mona MM, Younis ML, Atlam AI Evaluation of freshwater heavy metals accumulation effect on oxidative stress, Metallothionein biosynthesis and histopathology of Procambarus clarkii (Girard,1985) collected from three locations in the Delta region, Egypt. *BMC Zool*. 2023; 18;8(1):21. DOI: 10.1186/s40850-023-00183-8.
6 Safonov V Comparison of LPO-AOS indices and biochemical composition of animal blood in biogeochemical provinces with different levels of selenium. *Biological Trace Element Research.* 2022; 200(5):2055-2061. DOI: 10.1007/s12011-021-02825-9
7 Melebary S.J. Heavy metal toxicity and remediation in human and agricultural systems: A review. Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2023; 11(4):679-694. https://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2023/11.4.679.694
8 Mushtaq, A., Sajjad, A., Ismail, T., & Ali, O. (2024). Heavy metals accumulation in the meat, kidney and liver of cattle, broilers and goats sold in Quetta, northwestern city of Balochistan, Pakistan. *British Poultry Science*. 65(6), 740–750. https://doi.org/10.1080/00071668.2024.2377743

BIOACCUMULATION OF TOXIC ELEMENTS (AS, CD, HG, PB) IN BEEF CATTLE OF DIFFERENT BREEDS AND FOOD SAFETY ASSESSMENT

V. A. Safonov [1], A. S. Pegusov [2],

[1] Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

[2] Voronezh State Agrarian University, Voronezh, Russian Federation

Background. contamination of meat products with toxic elements (As, Cd, Hg, Pb) represents an urgent food safety concern. Heavy metals accumulate in animal tissues and exert cumulative toxic effects on the human body. Breed-specific genetic characteristics may significantly influence the intensity of xenobiotic bioaccumulation.

Objective. To comparatively assess the bioaccumulation of arsenic, cadmium, mercury, and lead in the muscle tissue of bulls of the Belgian Blue and Aberdeen Angus breeds maintained under identical housing and feeding conditions.

Materials and Methods. the study was conducted at the agricultural enterprise LLC SHP "Novomarkovskoye" (Voronezh region). Two groups of six bulls each were formed: group 1 – Belgian Blue, group 2 – Aberdeen Angus. Animals were fattened for 20 months under uniform conditions. Toxic element concentrations were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS; Nexion 300D). Statistical analysis was performed using the two-sided Mann–Whitney U test.

Results. statistically significant interbreed differences were identified for all measured parameters ($p < 0.01$). Concentrations of As, Cd, Hg, and Pb in the muscle tissue of Belgian Blue bulls exceeded the corresponding values in Aberdeen Angus animals by one to two orders of magnitude. The most pronounced differences were observed for mercury and lead.

Conclusion. the level of toxic element bioaccumulation is a breed-specific trait governed by genetically determined metabolic characteristics. Beef obtained from Aberdeen Angus cattle demonstrates more favourable sanitary and hygienic indicators. Breed identity should be considered an essential factor in the monitoring and safety assessment of beef products.

Keywords: toxic metals, bioaccumulation, food safety, beef, Belgian Blue, Aberdeen Angus

УДК 633.82:631.524

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИТОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ТРАВЫ И СЕМЯН РАСТЕНИЙ РОДА *NIGELLA L.* ПРИ ИНТРОДУКЦИИ В БЕЛАРУСИ

С. Н. Шиш, У. Ю. Галынская, Е. В. Спиридович
Центральный ботанический сад НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

Введение Род *Nigella L.* привлекает исследователей благодаря широкому спектру биологически активных соединений. Однако акцент большинства исследований на химическом составе семян оставляет малоизученными аспекты распределения метаболитов в других органах.

Цель исследования. Определение содержания фенольных соединений (ФС) и тритерпеновых сапонинов (ТС) в траве и семенах сортов *Nigella sativa* и *Nigella damascena*, выращенных в условиях Центральной Беларуси в 2022–2025 годах.

Материалы и методы. Объекты исследования: трава и семена растений *N. sativa* ‘Славянка’ и *N. damascena* ‘Берегиня’. Общее содержание ФС в сухом сырье оценивали спетрофотометрически с реактивом Фолина-Чокальтеу. Определение содержания суммы ТС (в пересчете на олеаноловую кислоту) проводили методом прямой спектрофотометрии.

Результаты. Установлено, что в траве и семенах двух видов чернушки содержание ТС выше, чем ФС. Лидирует по содержанию всех определяемых БАВ *N. sativa*: количество ФС колеблется по годам в пределах от 1,1 до 1,8 г/100 г, ТС – в траве от 1,77 до 3,52 %, в семенах от 2,19 до 3,41 %.

Заключение. Впервые проведенное в Центральной Беларуси исследование сортов *Nigella sativa* ‘Славянка’ и *Nigella damascena* ‘Берегиня’ показало, что трава и обезжиренные семена содержат больше ТС, чем ФС и могут рассматриваться как компоненты фитосборов, пряностей, а также как источник натуральных пищевых эмульгаторов с биологической активностью характерной для данной группы БАВ.

Ключевые слова: *Nigella sativa, Nigella damascena,* фенольные соединения, тритерпеновые сапонины.

Введение

Растения рода *Nigella* L. в последнее десятилетие привлекают значительное внимание исследователей благодаря широкому спектру биологически активных соединений и фармакологических эффектов [1, 2]. Род включает около 25 видов, среди которых наибольшее распространение получили *Nigella sativa* L., *Nigella damascena* L. и *Nigella orientalis* L. [3]. Установлено, что виды *N. sativa* и *N. damascena* характеризуются высокой адаптивностью и устойчивостью к условиям произрастания в Центральной Беларуси, что подтверждено многолетними интродукционными исследованиями в нашей лаборатории [4, 5].

Несмотря на значительное количество работ, посвящённых химическому составу семян *N. sativa*, включая изучение жирного и эфирного масел, а также их фармакологической активности, данные о распределении биологически активных соединений в различных органах растений и их межгодовой вариабельности остаются ограниченными и фрагментарными [6, 7]. В траве было отмечено высокое содержание фенольных соединений, в частности группы флавоноидов и тритерпеноидов [7–9].

В частности, недостаточно изучены закономерности накопления фенольных соединений и тритерпеновых сапонинов в надземной части растений, а также их сравнительная динамика в зависимости от условий вегетации.

Известно, что биологическая активность семян *Nigella* L. во многом обусловлена присутствием хиноновых соединений, прежде всего тимохинона. В то же время экстракты надземной части растений также проявляют выраженные антиоксидантные, противовоспалительные и антидиабетические свойства, что связано с высоким содержанием фенольных соединений, включая флавоноиды и фенольные кислоты. Кроме того, представители *Nigella* L. являются источниками тритерпеновых сапонинов, обладающих противовоспалительной, антиоксидантной и противоопухолевой активностью [10–12].

Тритерпеновые сапонины накапливаются, в основном, в семенах и надземных частях растения чернушки [12]. Зарубежными авторами проводились обширные исследования семян чернушки посевной в отношении этих соединений и установлено наличие производных олеаноловой кислоты и гедерагенина [10–12].

Таким образом, актуальным является исследование органоспецифических особенностей накопления вторичных метаболитов у представителей рода *Nigella* L., а также оценка их межгодовой вариабельности в условиях интродукции.

Цель исследования: определение содержания фенольных соединений и тритерпеновых сапонинов в траве и семенах сортов *Nigella sativa* ‘Славянка’ и *Nigella damascena* ‘Берегиня’, выращенных в условиях Центральной Беларуси в 2022–2025 годах.

Материалы и методы

Объектами исследования служили надземная часть и семена растений селекции Центрального ботанического сада *Nigella sativa* ‘Славянка’ (свидетельство на сорт № 0004671 от 30 декабря 2016 г.) и *Nigella damascena* ‘Берегиня’(свидетельство на сорт № 0004934 от 29 декабря 2017 г.). Растительный материал собирали в фазу плодоношения и высушивали до воздушно-сухого состояния. Перед анализом образцы измельчали с использованием лабораторной мельницы; семена предварительно обезжиривали. Для анализа 1 г измельченного сырья (точная навеска) помещали в колбу объемом 150 мл и проводили двухкратную экстракцию 96%-м этиловым спиртом на кипящей водяной бане с обратным холодильником. Извлечение фильтровали и конечный объем экстракта доводили до 100 мл.

Общее содержание фенольных соединений (ФС) в сухом веществе определяли с использованием модифицированного метода Фолина-Чокальтеу для определения фенолов [13]. Для определения общего содержания фенольных соединений в экстрактах 0,5 мл экстракта, 1 мл реактива Фолина-Чокальтеу (PanReac AppliChem, Испания) и 10 мл раствора 20 % Na_2CO_3 вносили в мерную колбу на 50 мл, куда немедленно добавляли дистиллированную воду и взбалтывали. Через 60 мин измеряли поглощение на спектрофотометре Agilent 8453 (США) в кювете с рабочей длиной 10 мм при λ = 730 нм. Контролем служила вода с добавлением всех указанных реактивов. Для построения калибровочной использовали растворы галловой кислоты в диапазоне концентраций 0,05–0,75 г/л.

Для определения содержания суммы тритерпеновых сапонинов (ТС) отбирали 10 мл экстракта, выпаривали и проводили гидролиз сухого остатка в 10 мл смеси: CH_3COOH ледяная – HCl – вода очищенная (3,5:1:5,5), нагревая на водяной бане в течение 2 ч. После гидролизную смесь фильтровали, выпавший осадок на фильтре промывали водой 1:2 и растворяли в 30 мл горячего 96% этанола. Определение проводили следующим путем: к 1 мл полученного гидролизованного экстракта прибавляли 4 мл очищенной H_2SO_4, выдерживали 10 мин на водяной бане и определяли оптическую плотность на спектрофотометре в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм при λ = 310 нм. Раствор сравнения – концентрированная H_2SO_4. Для построения калибровочной кривой использовали растворы олеаноловой кислоты в 96% этаноле в диапазоне концентраций 0,05–0,8 г/л [14–16].

В течение 2022–2025 гг. наблюдалась значительная межгодовая вариабельность погодных условий. В 2022 году температурный режим оставался в пределах нормы с незначительными отклоне-

ниями (до ±2 °С); наиболее влажным оказался май (осадки на 32 % выше нормы), при этом наблюдались заморозки до –3,9 °С. Август был самым тёплым и засушливым месяцем (осадков на 83 % меньше нормы, температура до 32,9 °С). В 2023 году экстремальная засушливость отмечалась в мае (осадки составили лишь 11 % от нормы), тогда как в июле осадки превысили норму на 53 %. Температурный фон оставался близким к средним многолетним значениям. В 2024 году зарегистрированы рекордно высокие температуры: в июле — до 35,2 °С, в сентябре — превышение среднемесячной температуры на 4,5 °С; при этом в июле наблюдался избыток влаги (осадки на 71 % выше нормы). Летний сезон 2025 года характеризовался как умеренно теплый (средняя температура сезона составила 17,8 °С), в целом по стране он оказался немного прохладнее (на 0,2 °С ниже климатической нормы). В июле выпало 183 % осадков от нормы.

Все определения проводили в трёхкратной повторности (n = 3). Статистическую обработку результатов и визуализацию осуществляли в программе *Microsoft Excel* 2016.

Результаты

Результаты количественного определения общего содержания фенольных соединений в пересчёте на галловую кислоту представлены на рисунке 1.

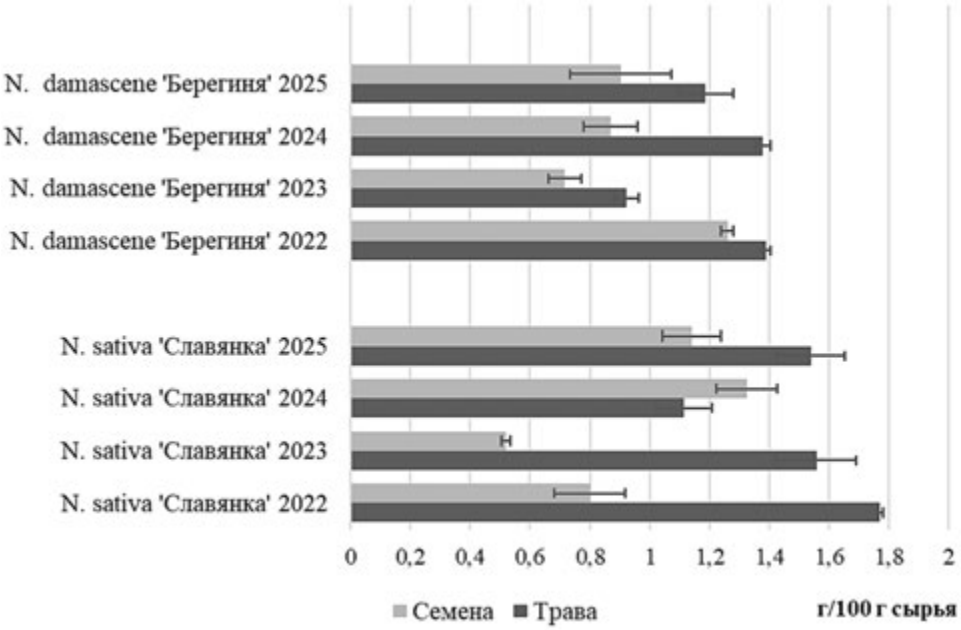

Рисунок 1 – Общее содержание фенольных соединений в траве и семенах растений рода *Nigella L.* 2022–2025 годов

Figure 1 – Total content of phenolic compounds in the in the herb and seeds of *Nigella L.* genus in 2022–2025

Установлено, что в среднем за 2022–2025 гг. более высокие значения ФС отмечены в надземной части по сравнению с семенами, что согласуется литературными данными и типично для большинства растений. Количество ФС выше в траве обоих сортов *Nigella* и колеблется в пределах от 1,1 до 1,8 г/100 г сухого материала. При этом более стабильные концентрации в зависимости от года вегетации отмечены у *N. damascena* от 0,92 до 1,39 г/100 г сухой травы и от 0,7 до 1,26 г/100 г в обезжиренных семенах.

При этом в 2024 году в семенах *N. sativa* обнаруживается большее количество фенольных соединений, чем в траве. Это может быть обусловлено влиянием высоких летних температур, которые способствовали более полноценному формированию семян и накоплению данной группы БАВ.

Определение содержания ТС в пересчёте на олеаноловую кислоту проводили спектрофотометрически, полученные результаты представлены на рис. 2.

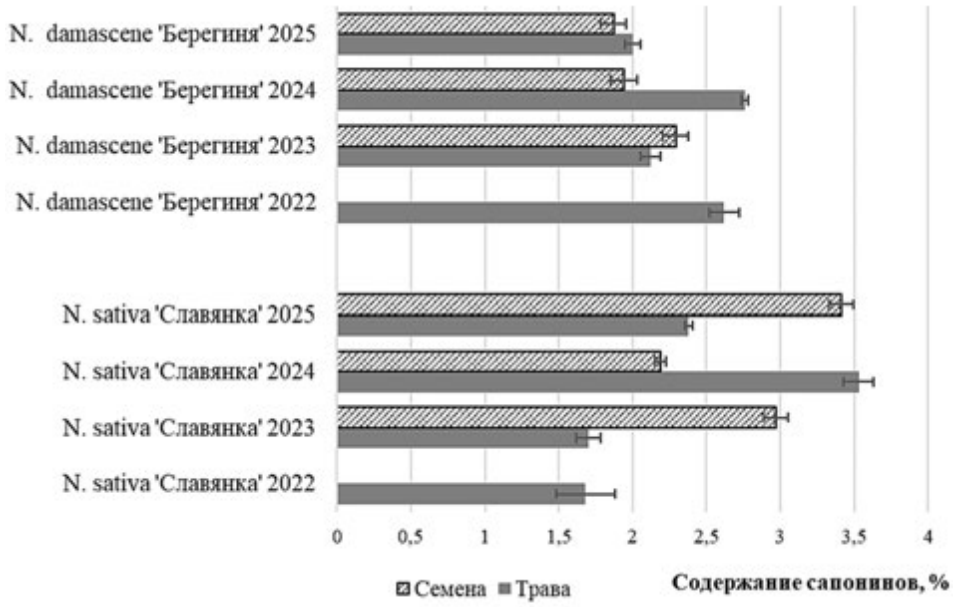

Рисунок 2 – Общее содержание тритерпеновых сапонинов в траве и семенах растений рода *Nigella L.* 2022–2025 годов

Figure 2 – Total content of triterpene saponins in the herb and seeds of *Nigella L.* genus in 2022–2025

Установлено, что в траве и семенах двух видов чернушки содержание ТС олеанолового ряда выше, чем ФС. Лидирует по содержанию всех определяемых БАВ *N. sativa*: ТС – в траве от 1,77 до 3,52 %, в семенах от 2,19 до 3,41 %.

Динамика накопления ТС по годам носила неоднородный характер и характеризовалась высокой межгодовой вариабельностью. Так, у *N. sativa* ‘Славянка’ максимальные значения зарегистрированы в 2023 и 2025 гг., тогда как в 2024 г. отмечено снижение содержания ТС. Снижение показателей в 2024 году, вероятно, связано с неблагоприятными погодными условиями, в частности с засушливым летним периодом, особенно в августе, что могло ограничить биосинтез данной группы вторичных метаболитов, но увеличивало содержание ФС семенах. У *N. damascena* ‘Берегиня’ наибольшее накопление ТС наблюдалось в 2023 году, после чего их содержание снижалось в последующие годы. В целом для семян *N. sativa* характерны более высокие значения содержания тритерпеновых сапонинов по сравнению с семенами *N. damascena*. В то же время для сорта ‘Славянка’ отмечена значительная вариабельность содержания сапонинов, что не позволяет однозначно установить закономерности их распределения между семенами и надземной частью растения. Наиболее высокие значения, зафиксированные в 2025 году, могут быть обусловлены особенностями физиологического состояния сырья, в частности неполной зрелостью семян, а также влиянием абиотических факторов.

Следует отметить, что сопоставление полученных результатов с литературными данными затруднено вследствие различий в методах экстракции и количественного определения тритерпеновых сапонинов, а также отсутствия систематизированных данных о суммарном их содержании в траве и семенах представителей рода *Nigella L.* Вместе с тем полученные значения находятся на сопоставимом уровне с данными для сапонинсодержащих растений, таких, что подтверждает достоверность проведенных исследований.

Заключение

Впервые проведенное в Центральной Беларуси исследование сортов *Nigella sativa* ‘Славянка’ и *Nigella damascena* ‘Берегиня’ показало, что трава и обезжиренные семена содержат больше ТС, чем ФС, и могут рассматриваться как компоненты фитосборов, пряностей, а также как источник натуральных пищевых эмульгаторов с биологической активностью, характерной для данной группы БАВ.

Полученные результаты расширяют представления о биохимической изменчивости растений рода *Nigella* в условиях интродукции и обосновывают целесообразность использования надземной части как более стабильного источника тритерпеновых сапонинов и фенольных соединений. Кроме того, установленные особенности распределения биологически активных веществ свидетельствуют о возможности комплексного использования растительного материала при культивировании чернушки.

Список использованных источников

1. Antuono, L. F. Seed yield, yield components, oil content and essential oil content and composition of *Nigella sativa* L. and *Nigella damascena* L. / L. F. Antuono, A. Moretti, A. F. S. Lovato // Industrial Crops and Products. – 2002. – Vol. 15. – P. 59–69. DOI: 10.1016/S0926-6690(01)00096-6;
2. Лекарственные растения самая полная энциклопедия / А. Ф. Лебеда, Н. И. Джуренко, А. П. Исайкина, В. Г. Собко. — М.: АСТ-Пресс, 2010. — 494 с.;
3. Гомеопатические лекарственные средства, разрешённые в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии / А. В. Патудин, В. С. Мищенко, Л. И. Ильенко. – М.: Знак, 2011. – 352 с.
4. Особенности онтогенеза *Nigella sativa* L. при интродукции в Беларуси / С. Н. Шиш, А. Г. Шутова, Е. В. Спиридович, Ж. Э. Мазец // Научно-практическая конференция, посвящённая 70-летию Ботанического сада Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. – М., 2016. – С. 160–163;
5. Флавоноидные гликозиды в листьях растений рода *Nigella* L. / С. Н. Шиш, П. С. Шабуня, С. А. Фатыхова, В. Н. Решетников [и др.] // Физиология растений. – 2023. – Т. 70. – № 7. – С. 790–800. DOI: 10.31857/S001533032360078X;
6. Фитохимические и микробиологические аспекты изучения травы чернушки посевной (Nigella sativa L.) / А. Р. Мубинов, В. А. Куркин, Е. В. Авдеева, С. Д. Колпакова // Фармация и фармакология. – 2022. – № 3. – С. 244–254;
7. Parveen, A. A new oleanane type saponin from the aerial parts of Nigella sativa with antioxidant and antidiabetic potential / A. Parveen, M. A. Farooq, W. W. Kyunn // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – No. 9. – P. 2171. DOI: 10.3390/molecules25092171;
8. Мубинов, А. Р. Химический состав и стандартизация травы чернушки посевной / А. Р. Мубинов, В. А. Куркин, Е. А. Смирнова // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т. 57. – № 6. – С. 37–41;
9. Изучение возможности комплексной переработки чернушки посевной / А. Р. Мубинов, Е. В. Авдеева, Г. М. Латыпова, Ю. Л. Борцова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – № 6 (102). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vozmozhnosti-kompleksnoy-pererabotki-chernushki-posevnoy (дата обращения: 31.03.2026);
10. Triterpene saponins from Nigella sativa L. / M. K. Taskin, O. A. Caliskan, H. Anil, H. Abou-Gazar [et al.] // Turkish Journal of Chemistry. – 2005. – Vol. 29. – No. 5. – P. 561–569;
11. Mehta, B.K. A new naturally acetylated triterpene saponin from Nigella sativa / B. K. Mehta, P. Mehta, M. Gupta // Carbohydrate Research. – 2009. – Vol. 344. – No. 1. – P. 149–151;
12. Рудь, Н. К. Основные результаты фитохимического и фармакологического исследования чернушки посевной / Н. К. Рудь, А. М. Сампиев, Н. А. Давитавян // Актуальные проблемы медицины. – 2013. – Т. 24. – № 25 (168). – С. 207–212;
13. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (Cynara scolymus L.) / M. Wang, J. E. Simon, I. F. Aviles [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2003. – Vol. 51. – P. 601–603;
14. Федосеева, Л. М. Изучение сапонинов в подземных органах ферулы хермонской / Л. М. Федосеева, Д. Б. Башар // Химия растительного сырья. – 2016. – № 1. – С. 181–184;
15. Качественный и количественный анализ сапонинов *Allochrusa gypsophiloides* / В. К. Мурсалиева, Ж. С. Кожебаева, И. Р. Рахимбаев, Н. Г. Гемеджиева // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2016. – Т. 68. – № 3. – С. 114–123;

16. Phenolics from defatted black cumin seeds (*Nigella sativa* L.): ultrasound-assisted extraction optimization, comparison, and antioxidant activity / A. Gueffa, D.J. Gonzalez-Serrano, M.C. Christodoulou [et al.] // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12. – P. 1311. DOI: 10.3390/biom12091311.

References

1 Antuono LF, Moretti A, Lovato AFS. Seed yield, yield components, oil content and essential oil content and composition of Nigella sativa L. and Nigella damascena L. *Ind Crops Prod.* 2002;15:59-69. doi: 10.1016/S0926-6690(01)00096-6.
2 Lebedeva AF, Dzhurenko NI, Isaikina AP, Sobko VG Lekarstvennye rasteniya [Medicinal plants]. Moscow: AST-Press Kniga; 2004. 907 p.
3 Patudin AV, Mishchenko VS, Ilyenko LI. Gomeopaticheskie lekarstvennye sredstva, razreshyonnye v Rossiyskoy Federatsii dlya primeneniya v zdravookhranenii i veterinarii [Homeopathic medicines authorized in the Russian Federation for use in healthcare and veterinary medicine]. *Moscow: Znak*; 2011. 352 p.
4 Shysh SN, Shutova AG, Spirydovich EV, Mazets ZhE. Osobennosti ontogeneza *Nigella sativa L.* pri introduktsii v Belarusi [Features of the ontogenesis of *Nigella sativa L.* during introduction in Belarus]. In: Nauchno-prakticheskaya konferentsiya, posvyashchyonnaya 70-letiyu Botanicheskogo sada Pervogo Moskovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I. M. Sechenova. Moscow; 2016. p. 160-163.
5 Shysh SN, Shabunya PS, Fatykhova SA, Reshetnikov VN, Spirydovich EV. Flavonoidnye glikozidy v listyakh rasteniy roda *Nigella L.* [Flavonoid glycosides in leaves of plants of the genus *Nigella L.*]. *Fiziologiya rasteniy* [Russian Journal of Plant Physiology]. 2023;70(7):790-800. Russian. doi: 10.31857/S001533032360078X.
6 Mubinov AR, Kurkin VA, Avdeeva EV, Kolpakova SD. Fitokhimicheskie i mikrobiologicheskie aspekty izucheniya travy chernushki posevnoy (*Nigella sativa L.*) [Phytochemical and microbiological aspects of studying the herb of black cumin (*Nigella sativa L.*)]. *Farmatsiya i farmakologiya* [Pharmacy & Pharmacology]. 2022;(3):244-254.
7 Parveen A, Farooq MA, Kyunn WW. A new oleanane type saponin from the aerial parts of *Nigella sativa* with antioxidant and antidiabetic potential. *Molecules.* 2020;25(9):2171. doi: 10.3390/molecules25092171.
8 Mubinov AR, Kurkin VA, Smirnova EA. Khimicheskiy sostav i standartizatsiya travy chernushki posevnoy [Chemical composition and standardization of black cumin herb]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal]. 2023;57(6):37-41.
9 Mubinov AR, Avdeeva EV, Latypova GM, Bortsova YuL. Izuchenie vozmozhnosti kompleksnoy pererabotki chernushki posevnoy [Study of the possibility of complex processing of black cumin]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* [Bashkortostan Medical Journal]. 2022;6(102). Russian. Available from: cyberleninka.ru Accessed March 31, 2026.
10 Taskin MK, Caliskan OA, Anil H, Abou-Gazar H, Khan IA, Bedir E. Triterpene saponins from Nigella sativa L. *Turk J Chem*. 2005;29(5):561-569.
11 Mehta BK, Mehta P, Gupta M. A new naturally acetylated triterpene saponin from Nigella sativa. *Carbohydr Res.* 2009;344(1):149-151.
12 Rud NK, Sampiev AM, Davitavyan NA. Osnovnye rezultaty fitokhimicheskogo i farmakologicheskogo issledovaniya chernushki posevnoy [Main results of phytochemical and pharmacological research of black cumin]. *Aktualnye problemy meditsiny* [Actual problems of medicine]. 2013;24(25):207-212.
13 Wang M, [et al.]. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus L.*). *J Agric Food Chem*. 2003;51:601-603.
14 Fedoseeva LM, Bashar DB. Izuchenie saponinov v podzemnykh organakh feruly khermonskoy [Study of saponins in underground organs of Ferula hermonis]. *Khimiya rastitelnogo syrya* [Chemistry of Plant Raw Materials]. 2016;(1):181-184.
15 Mursaliyeva VK, Kozhebaeva ZhS, Rakhimbaev IR, Gemedzhieva NG. Kachestvennyy i kolichestvennyy analiz saponinov *Allochrusa gypsophiloides* [Qualitative and quantitative analysis of saponins of *Allochrusa gypsophiloides*]. *Vestnik KazNU. Seriya biologicheskaya* [KazNU Bulletin. Biology series]. 2016;68(3):114-123.
16 Gueffa A, Gonzalez-Serrano DJ, Christodoulou MC, Palacios JC, Ouldmoumna A, Kiari FZ, Ioannou GD, Kapnissi-Christodoulou CP, Moreno A, Hadidi M. Phenolics from defatted black cumin seeds (*Nigella sativa L.*): ultrasound-assisted extraction optimization, comparison, and antioxidant activity. *Biomolecules*. 2022;12:1311. doi: 10.3390/biom12091311.

STUDY OF THE PHYTOCHEMICAL COMPOSITION OF HERB AND SEEDS OF *NIGELLA* L. GENUS UNDER INTRODUCTION IN BELARUS

S.N. Shysh, U.Y. Galynskaya, A.U. Spirydovich
Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

Introduction. The genus *Nigella* L. has attracted considerable research interest due to its wide range of biologically active compounds. However, most studies have focused primarily on the chemical composition of seeds, leaving the distribution of metabolites in other plant organs insufficiently explored.

Objective. To determine the content of phenolic compounds (PCs) and triterpene saponins (TSs) in the herb and seeds of *Nigella sativa* and *Nigella damascena* varieties grown in Central Belarus during 2022–2025.

Materials and Methods. The study objects included herb and seeds of *N. sativa* 'Slavyanka' and *N. damascena* 'Bereginya' varieties. The total content of PCs in dry plant material was assessed spectrophotometrically using the Folin–Ciocalteu reagent. The total content of TSs (expressed as oleanolic acid equivalents) was determined by direct spectrophotometry.

Results. It was established that in both herb and seeds of the two *Nigella* species, the content of TSs exceeds that of PCs. *N. sativa* showed the highest levels of all analysed biologically active substances: the content of PCs varied by year from 1.1 to 1.8 g/100 g; TS content ranged from 1.77% to 3.52 % in the herb and from 2.19 % to 3.41 % in the seeds.

Conclusion. This study, conducted for the first time in Central Belarus on *Nigella sativa* 'Slavyanka' and *Nigella damascena* 'Bereginya', demonstrated that both herb and defatted seeds contain higher levels of TSs than PCs, and may be considered as components of herbal mixtures, spices, and as a source of natural food emulsifiers with biological activity characteristic of this group of biologically active compounds.

Keywords: *Nigella sativa*, *Nigella damascena*, phenolic compounds, triterpene saponins.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

КОНЦЕНТРАЦИЯ ФОСФОРИЛИРОВАННОГО ТАУ-БЕЛКА В ПЛАЗМЕ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

А. К. Абдул[1], Ж. А. Ибрагимова[1], А. В. Казачок [1,2]

[1] Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

[2] Минский областной клинический центр «Психиатрия-наркология», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к нейродегенеративным изменениям, одним из ключевых механизмов которых является повреждение цитоскелета нейронов. Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками, в фосфорилированной форме (pTAU) теряет способность стабилизировать микротрубочки, агрегирует и формирует нейрофибриллярные клубки. Повышение уровня pTAU в биологических жидкостях рассматривается как маркер нейродегенерации и развития когнитивных нарушений.

Цель – определить содержание фосфорилированного TAU-белка в плазме крови пациентов, употребляющих алкоголь.

Материалы и методы исследования. В исследование вошло 70 пациентов, состоящих на наркологическом учете в УЗ «Минский областной клинический центр «Психиатрия-наркология». Группа № 1 представлена пациентами с синдромом зависимости от алкоголя (код МКБ:F10.2, n = 36, 32±5 лет). В группу № 2 вошли лица с пагубным употреблением алкоголя (код МКБ:F10.1, n = 34, 34±4 года). Группа сравнения представлена здоровыми донорами, не употребляющими алкоголь (n = 22, 31±5 лет). Концентрацию pTAU определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем («Fine Test», КНР). Результаты регистрировали на спектрофотометре Multiskan SkyHigh (Финляндия). Результаты обрабатывали с использованием U-критерия Манна–Уитни в программе Statistica 10.0.

Результаты. Концентрация pTAU в плазме крови составила: в группе здоровых лиц – 5,4 (4,9–6,0) пг/мл; в группе F10.2 – 6,45 (4,8–8,9) пг/мл; в группе F10.1 – 7,69 (5,33– 13,3) пг/мл. У пациентов с пагубным употреблением алкоголя (F10.1) выявлено статистически значимое повышение pTAU по сравнению с контролем (p = 0,005). В группе F10.2 наблюдалась лишь тенденция к увеличению (p > 0,05). Межгрупповое сравнение также показало более высокие значения pTAU у лиц с пагубным употреблением алкоголя по сравнению с пациентами с синдромом зависимости (p < 0,05). Фосфорилированный тау-белок (pTAU) является маркером нейродегенерации, отражающим дестабилизацию цитоскелета нейронов.

Заключение. Полученные данные могут указывать на различия в нейродегенеративных изменениях при разной длительности и интенсивности употребления алкоголя, что требует дальнейшего изучения роли фосфорилированного тау-белка в контексте алкогольной интоксикации.

БИОФЛАВОНОИДНЫЙ КОМПЛЕКС ГОЛУБИКИ ВЫСОКОРОСЛОЙ В УСЛОВИЯХ БЕЛАРУСИ

С. Н. Авраменко, А. В. Ушакова

Центральный ботанический сад Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Фенольные соединения (ФС) являются одними из важнейших биологически активных веществ, широко распространенных в растительном мире, включая голубику высокорослую. Ценность ее плодов обусловлена способностью снижать уровень окислительного стресса, защищать клеточные мембраны, а также стимулировать работу ферментных систем. ФС включают широкий спектр веществ, таких как фенолы, флавоноиды, фенильные кислоты, танины и ресвератрол.

Цель. Изучение количественного состава фенольных соединений в плодах раннеспелого сорта *V. corymbosum Weymouth*.

Материалы и методы исследования. Используя стандартные методы биохимических исследований, такие как: спектрофотометрия, гравиметрия, титрометрия и тонкослойная хроматография, нами был уточнен количественный состав биофлавоноидного комплекса голубики высокорослой сорта *Weymouth.* Опытные образцы голубики были получены из коллекционного фонда Ботанического сада Национальной академии наук Беларуси. Для получения экстракта из плодов *V. corymbosum* в качестве экстрагента использовали этиловый спирт концентрацией 75 %, что позволило извлекать спирторастворимые вещества, к которым относятся антоцианы и флавоноиды.

Результаты. Данные, в пересчете на сухое вещество, демонстрируют, что сорт *Weymouth* характеризуется высоким содержанием дубильных веществ (2070,0 мг/100 г) и фенольных соединений (2886,8 мг/100 г), что свидетельствует о высоком антиоксидантном уровне плодов. Катехины также присутствуют в значительных количествах (669,4 мг/100 г), что дополнительно подчеркивает потенциал этого растения как источника природных антиоксидантов. В то же время содержание кверцетина и кемпферола относительно невысоко и составляет 5–10 мг/100 г. Установлено, что максимальный параметр биосинтеза в плодах данного сорта принадлежит дубильным веществам (танинам), что обусловлено сортовыми особенностями и влиянием абиотических факторов среды.

Заключение. Высокое содержание фенольных соединений свидетельствует о возможных противовоспалительных и антимикробных свойствах, что делает *Weymouth* перспективным исходным растительным сырьем для разработки натуральных биологически активных добавок, включая использование в косметической и фармацевтической промышленности.

АДИПОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА СНИЖАЕТСЯ СПУСТЯ 5 ЛЕТ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

М. Ю. Агарёва[1,2], Ю. С. Стафеев[1], А. А.Вознесенская[3], Е. А. Шестакова[3], М. С. Синеокая[3], Е. В. Парфёнова[1,2], М. В. Шестакова[3]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова, г. Москва, Российская Федерация

[2]Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

[3]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, г. Москва, Российская Федерация

Актуальность. Как известно, одно из основных свойств мезенхимальных стволовых клеток подкожной жировой ткани (МСК пЖТ) – это способность дифференцироваться в белом и бежевом адипогенных направлениях. Белые адипоциты отвечают за хранение питательных веществ в виде триглицеридов, в то время как бежевые адипоциты сжигают запасенные триглицериды в результате термогенеза. Оба вида дифференцировок нарушаются при метаболических нарушениях, например при сахарном диабете 2 типа (СД2Т). В настоящее время одним из наиболее эффективных методов борьбы с СД2Т является бариатрическая операция (БО). В большинстве случаев БО приводит к ремиссии СД2Т и меняет морфологию жировой ткани. Однако работ, направленных на изучение МСК пЖТ после бариатрической операции мало, несмотря на ключевую роль данных клеток в формировании и морфологии жировой ткани, и ремиссии СД2Т. Поэтому **целью** нашей работы было исследование влияния бариатрической операции на адипогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток подкожной жировой ткани пациентов с сахарным диабетом 2 типа спустя 5 лет после операции.

Материалы и методы исследования. В экспериментах использовали МСК, полученные из подкожной жировой ткани пациентов с СД2Т до бариатрической операции и спустя 5 лет после бариатрической операции (пациенты с ИМТ >35 кг/м^2, длительность ожирения более 10 лет). Дифференцировку адипоцитов в белом и бежевом направлениях осуществляли в течение 21 дня по стандартному протоколу. Размер липидных капель оценивали с помощью красителя BODIPY493/503. Содержание основных маркеров адипогенеза GLUT4, PPARg и ATGL оценивали методом иммуноблоттинга. Морфология липидных капель оценивалась с использованием алгоритмов машинного обучения NIS-Elements.

Результаты. В результате белого и бежевого адипогенеза было обнаружено увеличение количества крупных капель, в случае бежевого также снижалось количество мелких капель. Данные результаты морфологии свидетельствуют о более запасающем фенотипе адипоцитов. Экспрессия маркеров адипогенеза GLUT4, PPARg и ATGL снижалась спустя 5 лет после бариатрической операции, что говорит об уменьшении адипогенного потенциала данных клеток. Таким образом, в ходе дифференцировки образуется мало адипоцитов, при этом обладающих более крупными каплями, чем адипоцитах до бариатрической операции.

Заключение. Мезенхимальные стволовые клетки, полученные спустя 5 лет после бариатрической операции из подкожной жировой ткани пациентов с СД2Т, характеризуются сниженным адипогенным потенциалом в белом и бежевом направлениях по сравнению с мезенхимальными стволовыми клетками подкожной жировой ткани пациентов до бариатрической операции.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 22-15-00365.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СОЛЕВОГО СТРЕССА НА *PHILADELPHUS CORONARIUS* L.

М. И. Алексеева, А. О. Муравицкая, В. С. Мацкевич
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В настоящее время засоление почв является серьезной проблемой для сельского хозяйства и для декоративного садоводства, поскольку оно приводит к снижению урожайности, ухудшению качества растений и деградации почвы, делая ее непригодной для выращивания большинства культур. Засоление почв определяется избытком различных солей, что обусловлено геологическими причинами и/или неравномерным распределением веществ по поверхности и нижележащим горизонтам почвы. Чаще всего растения реагируют на засоление в две фазы: быстрая осмотическая фаза, которая подавляет рост молодых листьев, и более медленная, ионная фаза, которая ускоряет старение зрелых листьев. Растения, выращенные в условиях повышенного содержания соли, испытывают разнообразные морфофизиологические и биохимические изменения из-за ионного и осмотического стресса, что приводит к повреждению мембран, дисбалансу питательных веществ, падению эффективности фотосинтеза, инактивации ферментов, нарушению продукции первичных и вторичных метаболитов. **Целью** данной работы являлась оценка изменения морфологических параметров микроклонов древесных растений в условиях солевого стресса.

Материалы и методы исследования. С использованием метода микроклонального культивирования растений было проанализировано влияние внесения NaCl в питательную среду в диапазоне конценраций 5–100 ммоль/л на рост вегетативных органов чубушника венечного (*Philadelphus coronarius* L.).

Результаты. Было показано, что повышеные концентрации соли оказывают ингибирующий эффект как на побеговую, так и на корневую систему. Средняя длина побегов и корней на 35 сут эксперимента в контрольной группе составила 31,98 ± 1,01 мм и 20,34 ± 0,87 мм, соответственно. При концентрации 5 ммоль/л наблюдался слабый стимулирующий эффект для побегов чубушника на 2,1 % и для корней на 7,3 %. Однако дальнейшее повышение концентраций снижали рост вегеративных органов: так, при концетрации 25 ммоль/л средняя длина побегов уменьшилась на 1,7 %, корней на 14,5%; при 50 ммоль/л – побегов на 61,6 %, корней на 63,1 %; при 75 ммоль/л – побегов на 67,4 % и корней на 80,8 %, а в варианте с максимальной тестируемой концетрацией (100 мМ ммоль/л) NaCl рост побегов и корней угнетался на 77,2 и 89,9 %, соответственно.

Заключение. Таким образом, было установлено, что внесение в среду NaCl ингибирует рост микроклонов чубушника венечного начиная с концентрации 25 ммоль/л.

Исследование было проведено в рамках Гранта Министерства образования Республики Беларусь на выполнение научно-исследовательских работ докторантов, аспирантов, соискателей и студентов на 2026 год по теме: «Оценка устойчивости древесных растений к засолению».

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕТРАЦИИ ЦИНКА И ТРАНСПОРТЕРОВ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА-2, ZNT1 И ZIP14 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЕЕ ОТМЕНЕ

Е. Г. Бадун, А. В. Шуриберко

Институт биохимии биологически активных соединений
Национальной Академии Наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) вызывает гипертрофию миокарда и сердечную дисфункцию у мышей, однако исследования особенностей алкогольной кардиомиопатии на животных моделях не отражают характеристики алкогольной кардиомиопатии у человека и полностью обратимы при отмене алкоголя, в отличие от состояния человека. Недостаток цинка наблюдается примерно у 30–50 % злоупотребляющих алкоголем, что связано с дефицитом питания и заболеваниями печени, связанных с алкоголем.

Поскольку катион Zn^{2+} не может пересекать липидные бислои, физиологические уровни поддерживаются группами белков-транспортеров, регулирующими приток, отток и распределение цинка среди компартментов клетки. Установлено, что семейство белков-переносчиков цинка ZnT участвуют в транспортировке цинка из цитозоля во внеклеточное пространство или внутриклеточные органеллы, тогда как семейство ZIP-транспортеров пополняют цитозольный цинк из внеклеточного пространства или внутриклеточных органелл. При этом внутриклеточный гомеостаз цинка контролируется металлотионеином. МТ-2 присутствует во всех клетках организма (наиболее распространенным в клетках сердца, гладких мышцах и эндотелии) и является мощным антиоксидантом, в особенности для сердечно-сосудистой системы при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии.

Цель. Изучение динамики изменения концентрации цинка и транспортеров цинка металлотионеин-2, ZnT1, ZIP14 на фоне ХАИ и при ее отмене.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на крысах-самках, содержащихся в стандартных условиях вивария на стандартном рационе питания (протокол этического комитета ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной Академии Наук Беларуси» № 3 от 19.07.2022). Все животные разделены на 3 группы: группа «контроль» – интактные животные, получавшие в качестве питья воду на протяжении всего эксперимента; группа хронической алкогольной интоксикации – «ХАИ» – животные получали в качестве единственного источника питья 20%-й водный раствор этанола на протяжении 28 недель эксперимента; группа «Отмена этанола» – животные получали в качестве единственного источника питья 20%-й водный раствор этанола на протяжении 20 недель эксперимента, с 21 по 28 неделю этанол заменен на воду.

Концентрацию цинка плазме крови и митохондриях миокарда определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной (аргоновой) плазмой на масс-спектрометре NexION2000B (PerkinElmer, США).

Концентрации МТ-2, ZnT1, ZIP14 определяли методом иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя (FineTest, Китай).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных статистических программ (StatSoft STATISTICA 13.0).

Результаты. Результаты настоящего исследования показали, что при ХАИ снижается концентрация цинка в плазме крови и митохондриях миокарда на 17,5 % и 42,5 % соответственно в сравнении с контрольной группой. При этом ХАИ не оказывала значимых изменений на уровень цинка в миокарде. Отмена этанола приводила к увеличению уровня цинка в митохондриях на 56,4 % в сравнении с группой ХАИ. Концентрация цинка в плазме крови и миокарде после отмены этанола не менялась. Исходя из полученных данных, можно предположить, что уровень цинка в митохондриях миокарда является наиболее чувствительным к ХАИ.

При исследовании влияния ХАИ на уровень транспортеров цинка, установлены изменения количества MT-2, ZnT1, ZIP14 в миокарде крыс. Показано, что при ХАИ значительно изменяется функционирование белков-транспортеров в миокарде, что сопровождается снижением ZIP14 и ZnT1 на 11,7 % и 27,9 %, соответственно, в сравнении с интактными животными, что, вероятно, обусловлено компенсаторной реакцией на снижение содержания цинка и механизмами его удержания в клетке. Кроме того, показано снижение на 32,9 % MT-2 при ХАИ в миокарде крыс относительно контрольных значений.

Оценка изменений количества транспортеров цинка в миокарде при отмене этанола выявила статистически достоверное увеличение MT-2 и ZIP14 на 46,7 % и 41,4 % соответственно в сравнении с группой ХАИ. Таким образом, снижение уровня митохондриального цинка при ХАИ обусловлено снижением его поступления в миокард, о чем свидетельствует снижение уровня ZIP14 и MT-2. Увеличение уровня MT-2, ZIP14 на фоне отмены этанола восстанавливает уровень митохондриального цинка в миокарде.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о дефиците цинка в плазме крови и митохондриях миокарда при ХАИ, что, как показано, связано со снижением уровня транспортеров MT-2, ZnT1, ZIP14 в миокарде. Отмена этанола восстанавливает концентрацию цинка в митохондриях миокарда к значениям близким к контрольным, что обусловлено увеличением уровня ZIP14 и подтверждается восполнением MT-2 в миокарде.

СИСТЕМЫ ЭФФЛЮКСА ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И АНТИБИОТИКОВ В УСТОЙЧИВОСТИ ШТАММА *ACHROMOBACTER INSOLITUS* LCU2 К ТОКСИКАНТАМ

Ю. А. Балабанова, Г. Л. Бурыгин

*Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов,
Саратовский научный центр Российской академии наук,
г. Саратов, Российская Федерация*

Актуальность. Массовое применение антибиотиков и загрязнение среды тяжёлыми металлами способствуют распространению бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), вызывающих трудноизлечимые внутрибольничные инфекции. Ключевую роль в формировании МЛУ играют системы эффлюкса, обеспечивающие выведение антибиотиков, детергентов и тяжёлых металлов из клетки.

Цель. Анализ механизмов резистентности штамма *Achromobacter insolitus* LCu2 к тяжелым металлам и антибиотикам.

Материалы и методы исследования. Устойчивость штамма *A. insolitus* LCu2 оценивали по росту оптической плотности при различных концентрациях соединений в микропланшете. Для выявления генов систем эффлюкса биоинформатический анализ генома выполняли с помощью базы данных GenBank. Праймеры к генам *tolC*, *oprM*, *oprZ* и референсным генам (*gyrB*, *lepA*, *nusA*, *rpoB*) подбирали с использованием NCBI Primer-BLAST и программы Unipro UGENE. Влияние GSH-Ag-NCs на устойчивость бактерий изучали при совместном культивировании с солями тяжёлых металлов и антибиотиком.

Результаты. Для штамма *A. insolitus* LCu2 показана устойчивость к высоким концентрациям катионов меди, кадмия, свинца, цинка, хрома, кобальта и никеля, а также к широкому кругу антибиотиков. В ходе биоинформатического анализа генома были идентифицированы генные кластеры, кодирующие белки систем эффлюкса различных типов (AxyXY-OprZ, MexAB-OprM, MexCD-OprM

и т.д.). Для оценки их функциональной активности были подобраны специфичные праймеры к генам внешних мембранных каналов и генам «домашнего хозяйства». Обнаружено, что GSH-AgNCs повышают чувствительность бактерий к солям тяжелых металлов и антибиотикам. Наибольший эффект отмечен в отношении меди: при совместном действии GSH-AgNCs и Cu^{2+} рост *A. insolitus* LCu2 полностью ингибировался при таких концентрациях меди, при которых без GSH-AgNCs бактериальный рост не отличался от контроля.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении эффлюксных систем *A. insolitus* LCu2 в формирование устойчивости к различным токсикантам, что делает этот ризосферный штамм перспективным объектом для дальнейших исследований, направленных на разработку решений в области биоремедиации и контроля бактерий с МЛУ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-24-00520, https://rscf.ru/project/24-24-00520

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА КЛЕТКИ ГЕПАТОПАНКРА ЛЕГОЧНЫХ МОЛЛЮСКОВ

О. М. Балаева-Тихомирова

*Витебский государственный университет имени П.М. Машерова,
г. Витебск, Республика Беларусь*

Актуальность. Изучение биохимических изменений в организме животных и человека, происходящих под воздействием внешних факторов среды является актуальной проблемой. У легочных пресноводных моллюсков гепатопанкреас отвечает за внутриклеточное переваривание, всасывание и хранение питательных веществ. Активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) являются маркерами функционального состояния, нарушений метаболических процессов и развития окислительного стресса.

Цель. Оценка влияния факторов среды обитания на функциональное состояние клеток гепатопанкреаса легочных пресноводных моллюсков.

Материал и методы исследования. В работе использовались 216 особей прудовика обыкновенного (*Lymnaea stagnalis*) и 216 особей катушки роговой (*Planorbarius corneus*). В гепатопанкреасе спектрофотометрическим методом были определены активности АЛТ, АСТ ($n = 216$). Моллюски были собраны в 8 водоемах, отличающихся различными климатическими и антропогенными характеристиками. Анализы выполнены в статистической среде R (пакеты vegan, labdsv и car) с применением обобщенных моделей множественной регрессии с распределением Пуассона. Переменными выступали физико-химические характеристики среды обитания.

Результаты. С помощью многофакторного анализа проведена оценка влияния факторов среды обитания на активность ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, как биохимических маркеров состояние клеток гепатопанкреаса легочных пресноводных моллюсков. Выявлено, что статистически значимое влияние на активность аланинаминотрансферазы оказывает, только концентрация ионов цинка в прибрежной зоне водоемов. Данное влияние основано на возможностях цинка связываться с регуляторными центрами АЛТ, изменять конформацию и каталитическую активность фермента. Определено, что на активность фермента АСТ у обоих видов моллюсков отрицательный эффект оказывает содержание ионов железа в воде и pH среды. Это обусловлено влиянием ионов железа, как кофактора или тяжелого металла, меняющего структуру фермента, а также способности к ионизации при сдвиге pH из нейтральной области. Таким образом, по результатам построения обобщенных моделей множественной регрессии факторами, влияющи-

ми на функциональное состояния клеток гепатопанкреаса являются содержание ионов цинка, железа и pH среды.

Заключение. Установлена эффективность использования двух видов гидробионтов для изучения функциональных особенностей гепатопанкреаса при внешнем воздействии.

ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС-САМЦОВ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

А. Е. Бартош

*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республики Беларусь*

Актуальность. Ожирение – это глобальная проблема, ведущая к нарастанию рисков метаболического синдрома и диабета 2 типа. При ожирении развивается инсулинорезистентность, которая затрагивает чувствительность гипоталамических центров к воздействию гормона. Предполагается, что восстановление сигналов инсулина в мозге может нормализовать обмен веществ на периферии. В этом плане большой интерес представляет интраназальное введение инсулина (ИИ), которое позволяет доставлять инсулин напрямую в мозг, минуя системный кровоток и предотвращая риск гипогликемии.

Цель – оценить возможности коррекции метаболических нарушений, обусловленных высококалорийной диетой у крыс, путем интраназального введения инсулина.

Материалы и методы. Исследования проводили на молодых крысах самцах Вистар (n = 40) с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных. На первом этапе (8 недель) животные были разделены на две группы, которые получали стандартную диету вивария (СтД) и высококалорийную диету (ВКД).

На втором этапе (8 недель) каждая группа была подразделена на две подгруппы: 1) «СтД» и «СтД+ИИ», 2) «ВКД» и «ВКД+ИИ». Биохимический анализ крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Chemray 330 (Китай). Статистическая обработка результатов включала использование программы Statistica 10.0.

Результаты. Установлено, что ВКД приводит к выраженной гипертриглицеридемии, нарушениям белкового обмена (снижение общего белка, мочевины и креатинина, повышение мочевой кислоты), а также к изменениям маркеров печеночного метаболизма (снижение АЛТ, повышение билирубина). При этом уровень глюкозы на фоне ВКД остается в пределах контрольных величин.

Показано, что применение интраназального инсулина на фоне высококалорийной диеты (ВКД+ИИ) влияет на метаболический профиль крыс. В группе ВКД+ИИ наблюдается частичная нормализация показателей: уровни белка, креатинина и активности АЛТ возвращаются к норме, однако мочевина остается сниженной, а мочевая кислота – повышенной. При этом активность альфа-амилазы в группе ВКД+ИИ значимо ниже, чем при высококалорийном питании.

Заключение. Таким образом, интраназальное введение инсулина оказывает модулирующее действие на метаболические процессы у крыс с висцеральным ожирением, приводя к частичной нормализации биохимического профиля крови.

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ И ИХ КОМПОЗИЦИИ НА СТРУКТУРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Е. Б. Белоновская, И. А. Кузьмицкая, А. В. Романчук, Ю. В. Ерошенко, В. Л. Мороз, Т. А. Бородина, В. В. Цитко, Л. И. Надольник

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Беларусь

Актуальность. Токсическое действие этанола носит системный характер, вызывая не только выраженные морфофункциональные нарушения в сердце, но и в печени. В этой связи поиск эффективных гепатопротекторов является актуальным. Особый интерес вызывают соединения растительного происхождения, способные обеспечить защиту печени от этанол-индуцируемого повреждения.

Цель – оценить влияние растительных полифенолов (хлорогеновой кислоты, нарингина) и их композиции на структурно-клеточные изменения печени в условиях экспериментальной алкогольной кардиомиопатии (АКМП).

Материалы и методы исследования. Для эксперимента крысы-самцы разделены на группы: 1-я – интактные животные; 2-я – получавшие этанол 18 недель по схеме для моделирования АКМП; 3, 4, 5-я группы – получавшие с 19-й недели опыта хлорогеновую кислоту (ХГК 40 мг/кг), нарингин (НГ 40 мг/кг) и их композицию (ХГК 40 мг/кг + НГ 20 мг/кг) в течение 4 недель на фоне этанола. Для анализа структурно-клеточных изменений в ткани печени крыс использовали программу анализа изображений ImageJ, определяя основные морфометрические показатели ядер гепатоцитов.

Результаты. Хроническая интоксикация этанолом приводила к изменениям кариометрических параметров, характерных для активации синтетических и регенеративных процессов: увеличению площади, диаметра, и объема ядер гепатоцитов, что служит маркером усиления их функциональной активности, а увеличение отношения объема ядра к его площади свидетельствовало о дисбалансе между объемным ростом ядра и площадью ядерной мембраны. В ходе исследования установлены различия в гепатопротекторном потенциале исследуемых полифенолов и их композиции. Композиция полифенолов оказалась наиболее эффективной в нормализации функционального состояния гепатоцитов и стимуляции репаративной регенерации печени. При ее введении отмечалось достоверное снижение площади ядер гепатоцитов, их диаметра, объема и коэффициента формы, что свидетельствовало о снижении метаболического напряжения и морфофункциональной нормализации клеток печени. ХГК и НГ в качестве монопрепаратов проявили слабую активность и не оказали выраженного гепатозащитного действия.

Заключение. Таким образом, исследуемая композиция растительных полифенолов ХГК и НГ обладает гепатопротекторными свойствами, что указывает на ее высокий терапевтический потенциал в лечении алкоголь-индуцированных поражений печени.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА НА ОБЩУЮ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ

Н. Н. Бобокулова[1], Н. А. Эргашев[1], К. С. Жураев[2], М. И. Асраров[1]

*[1] Институт биофизики и биохимии при НУУз,
г. Ташкент, Республика Узбекистан;*

*[2] Институт химии растительных веществ АН РУз,
г. Ташкент, Республика Узбекистан.*

Актуальность. Активные формы кислорода (АФК) образуются при нормальном метаболизме живых организмов и являются важными компонентами, участвующими в передаче сигналов. Однако их избыточное производство приводит к развитию различных патологий. В последние годы большое внимание уделяется использованию различных растительных биологически активных веществ для устранения этих процессов, так как они обладают свойством нейтрализовать различные патогенные АФК. В связи с этим, мы считаем важным изучение антиоксидантных свойств кумаринов, выделенных из растений. Кумарины по своей природе являются антикоагулянтами непрямого действия, кроме того, они проявляют противомикробную, антидепрессивную, противовоспалительную, противоопухолевую и другие виды биологической активности.

Цель. Изучение общей антиоксидантной активности (ОАА) кумаринов, в частности, гуммазина и самаркандина, выделенных из растения *Ferula juniperina*.

Материалы и методы исследования. ОАА кумаринов определяли фосфомолибденовым методом, описанным Б.Насиром и соавторами. Метод основан на восстановлении Mo(VI) в Mo(V), что позволяет определить ОАА. Этот процесс фиксировали спектрофотометрическим методом при 695 нм. Образец каждого вещества (300 мкл) смешивали с 900 мкл тест-раствора (0,6 М H_2SO_4, 28 мМ $NaH_2PO_4 \times 2H_2O$ и 4 мМ $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \times 4H_2O$). Для исследования ОАА активности использовали следующие концентрации исследуемых кумаринов: 10, 20, 30, 40, 50, 100 и 150 мкМ. Реакционную смесь инкубировали при температуре 95°С в течение 90 минут. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и измеряли оптическую плотность. В качестве стандартного образца использовали аскорбиновую кислоту (АК).

Результаты. Полученные результаты показали, что при влиянии гуммазина и самаркандина ОАА активность повышалась прямо пропорционально росту их концентрации. ОАА гуммазина при концентрации 50 мкМ увеличилась в 1,5 раза по сравнению с 10 мкМ, при 100 мкМ – в 2,1 раза, а при 150 мкМ составила 2,7 раза. ОАА самаркандина в аналогичных условиях составила 1,5; 2,0 и 2,4 раза соответственно. Под действием АК этот показатель при концентрации 25 мкг/мл увеличился в 1,2 раза, а при 50 мкг/мл – в 1,4 раза по сравнению с дозой 12,5 мкг/мл.

Заключение. Результаты показали, что гуммазин проявляет более высокую общую антиоксидантную активность по сравнению с самаркандином.

РАЗРАБОТКА И АНАЛИТИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО КОНВЕЙЕРА ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОНКОПАТОЛОГИИ

К. С. Богданович

Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Секвенирование следующего поколения применяется в диагностике наследственных онкологических заболеваний для выявления герминальных клинически значимых вариантов в генах предрасположенности к опухолевому росту. Однако клиническая ценность результатов зависит не только от качества лабораторного этапа, но и от воспроизводимости вычислительной обработки. Использование разрозненных программ, ручной фильтрации и нестандартизованных параметров анализа увеличивает риск потери клинически значимых вариантов, затрудняет трассируемость и удлиняет срок выдачи результата.

Цель. Разработать и аналитически валидировать воспроизводимый биоинформатический конвейер для клинической обработки данных секвенирования при наследственных онкологических заболеваниях и оценить его влияние на скорость и стандартизацию интерпретации результатов.

Материалы и методы исследования. Разработан модульный конвейер для анализа данных таргетного секвенирования панели TruSight, включающий контроль качества чтений FASTQ, адаптер-тримминг и фильтрацию низкокачественных ридов, выравнивание на референсный геном алгоритмом Burrows–Wheeler Aligner MEM, сортировку и индексацию BAM-файлов, маркировку дубликатов, калибровка качественных оценок оснований, поиск однонуклеотидных замен и малых вставок/делеций с применением GATK HaplotypeCaller, аннотацию вариантов и приоритизацию по клинической значимости с учетом популяционных, функциональных и клинических баз данных. Воспроизводимость обеспечивалась контейнеризацией, конфигурационным управлением, фиксацией версий программных компонентов и автоматическим логированием метрик покрытия, доли дубликатов, равномерности прочтения и полноты аннотации.

Результаты. Проведена аналитическая валидация конвейера на референсных образцах с известным набором вариантов и повторных вычислительных прогонах. Для однонуклеотидных замен средняя чувствительность составила 99,4 %, точность – 99,2 %; для малых инделов – 96,8 % и 97,1 % соответственно. Межзапусковая воспроизводимость по совпадению клинически значимых вариантов превысила 99,5 %. На уровне целевых регионов, релевантных для наследственной онкопатологии, медианное покрытие составило более 100×, а доля участков с покрытием не ниже 20× превысила 98 %. Внедрение автоматизированного контроля качества, унифицированной аннотации и стандартизованных правил фильтрации позволило сократить вычислительное время анализа одного образца на 38 % и уменьшить трудозатраты специалиста на первичную клиническую обработку и технический пересмотр вариантов на 62 %. Потенциальное сокращение общего срока аналитического этапа составило до 1 рабочего дня.

Заключение. Разработанный биоинформатический конвейер продемонстрировал высокую аналитическую точность и воспроизводимость при обработке данных секвенирования, ориентированных на выявление наследственной онкопатологии. Стандартизация вычислительных этапов, встроенный контроль качества и формализованная схема валидации повышают надежность выявления клинически значимых герминальных вариантов и ускоряют внедрение результатов в практику клинической лабораторной диагностики.

ВЫСОКАЯ КОНСЕРВАТИВНОСТЬ РЕЦЕПТОРНОЙ СИСТЕМОЙ РАСПОЗНАВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ФЛАГЕЛЛИНОВ У РАСТЕНИЙ

Г. Л. Бурыгин, Ю. А. Балабанова, Ю. В. Фадеева, С. Ю. Щеголев

Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Саратовского научного центра Российской академии наук, г. Саратов, Российская Федерация

Актуальность. Растения, находясь в окружении огромного разнообразия бактерий, строго контролируют взаимодействия с разными микроорганзмами, препятствуя проникновению фитопатогенов и ограничивая размножение эндофитов. Одной из важнейших систем распознавания бактерий у высших растений служит флагеллин-чувствительный рецептор (FLS2), высоко специфично связывающийся с консервативным мотивом в составе бактериальных флагеллинов (flg22) и при участии ко-рецептора (BAK1) активирующий реакции фитоиммунитета.

Цель. Сравнение первичных и третичных структур рецепторных систем FLS2-BAK1 различных культурных растений в сопоставлении с экспериментальными результатами активации фитоиммунных реакций.

Материалы и методы исследования. С использованием базы данных GenBank в референсных геномах 15 видов культурных растений были выявлены гомологи белков FLS2 и BAK1, описанных ранее для *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. Для моделирования работы рецепторной системы были использованы рецепторные и мембранные домены FLS2 и BAK1. Для обоих растительных белков были учтены их возможные пост-трансляционные модификации с помощью ресурса MusiteDeep. В качестве лигандов были использованы пептиды flg22 флагеллинов *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 700888 (патоген), *Pectobacterium atrosepticum* SCRI1043 (фитопатоген), *Azospirillum brasilense* Sp7 и двух штаммов *Geobacillus* spp. (рост-стимуляторы растений). Моделирование взаимодействий белков и пептидов проводили с помощью онлайн ресурса AlphaFold 3.

Результаты. Моделирование 3D-структуры белков позволило выявить высокую консервативность строения и функционирования рецепторной системы FLS2-BAK1 у высших растений, а также существенную роль N-гликозилирования рецепторного домена FLS2 для взаимодействия с flg22 бактерий. Наиболее эффективное связывание рецепторов с лигандами, и, соответственно, запуск фитоиммунных реакций, предсказано для пептидов (фито)патогенных бактерий. Особенности аминокислотного состава flg22 *A. brasilense* Sp7 значимо снижают сродство флагеллина к FLS2 и BAK1, что коррелирует с экспериментальными данными о слабых ответных реакциях растений на флагеллины бактерий семейства *Azospirillaceae*.

Заключение. Таким образом, различия во взаимодействиях бактериальных флагеллинов с рецепторной системой растений FLS2-BAK1 во многом определяют развитие фитоиммунитета при бактериальной колонизации растений, и, тем самым, определяют ее эффективность.

ПРОТЕИНОГЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ В ТИМУСЕ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРУЕМОЙ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Н. А. Валько, А. Ю. Павлюковец, К. Д. Найдюк, Йогаратнам Лакшанна, А. А. Дробышевская, В. В. Лелевич

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Метаболические процессы иммунной системы характеризуются высокой интенсивностью белкового обмена. В этом свете интерес представляют изменения пула протеиногенных аминокислот в органах иммунной системы, в частности – в тимусе, при экстремальных, потенциально стрессогенных условиях, например, острой алкогольной интоксикации.

Цель. Целью работы является анализ изменения концентрации протеиногенных аминокислот при воздействии острой алкогольной интоксикации в тимусе крыс

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 20 самцах крыс массой 230±10 г (*n* каждой группы = 10). Первую группу составили контрольные животные, получавшие внутрибрюшинно физиологический раствор в дозе 3,5 г/кг и спустя 1 час после инъекции выводившиеся из эксперимента, вторую – животные, получавшие аналогичную дозу алкоголят (96%-го раствора этанола). В собранных образцах органов иммунной системы определяли уровни протеиногенных аминокислот методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой, с детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определения проводили на хроматографической системе Agilent 1100, обработку данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01, математическую обработку данных – с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. В ходе анализа полученных данных установлено, что острая алкогольная интоксикация ведет к повышению общего количества протеиногенных аминокислот на 20,33 % до 39205±1290 нмоль/г. В частности, наблюдалось увеличение количества заменимых аминокислот на 23,01 % до 34221±1180 нмоль/г, аминокислот с разветвленной углеродлной цепью – на 23,29 % до 1567±95,4 нмоль/г, аминокислот с ароматическим кольцом – на 15,12 % до 571±24,0 нмоль/г.

Заключение. Таким образом, можно заключить, что воздействие острой алкогольной интоксикации ведёт к увеличению пула протеиногенных аминокислот в тимусе крыс. Подобные изменения могут свидетельствовать об ответной реакции иммунной системы на потенциально стрессогенный фактор и позволяют прояснить особенности ее физиологии в экстремальных условиях.

ЭФФЕКТ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ НА ИЗМЕНЕНИЕ ФОТОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФОТОСИСТЕМЫ 2 ПРОРОСТКОВ *HORDEUM VULGARE* В РЕЗУЛЬТАТЕ ЗАРАЖЕНИЯ *FUSARIUM CULMORUM*

А. В Вачинская, Н. Л. Пшибытко

Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Потери урожая зерновых культур из-за грибов рода *Fusarium* могут достигать 20–40 %, что является серьезной угрозой продовольственной безопасности. Поэтому существует

потребность сельского хозяйства в новых экологически безопасных способах повышения продуктивности и защиты растений. Высоким потенциалом обладают физические способы стимуляции роста растений, такие как обработка холодной плазмой атмосферного разряда.

Цель данной работы состояла в анализе фотохимической активности фотосистемы 2 при обработке холодной плазмой листовой пластины 7-дневных проростков *Hordeum vulgare* L. и заражении *Fusarium culmorum*.

Материалы и методы исследования. Проростки ячменя обрабатывалась в течение 1 секунды диффузной холодной плазмой атмосферного разряда. На следующий день после обработки часть растений подвергалась заражению инокулятом *F. culmorum*. Оценка фотосинтетической активности проводилась методом PAM-флуориметрии (PAM, Pulse Amplitude Modulation).

Результаты. Инокуляция *F. culmorum* повышала минимальный уровень флуоресценции хлорофилла (F_0) относительно контроля на 14,5 % через сутки после заражения. Повышенный уровень F_0 сохранялся в течении всего периода наблюдения (7 дней). В то же время у проростков, подвергшихся обработке холодной плазмой до внесения инокулята, не наблюдалось статистически достоверных изменений F_0 относительно контроля. Максимальный уровень флуоресценции хлорофилла (F_m,) и квантовый выход светоиндуцированного нефотохимического тушения флуоресценции (Y(NPQ)) также повышались при фузариозе на 10,31 % и 13,99 % соответственно. Предобработка холодной плазмой способствовала поддержанию данных показателей на уровне контроля. У обработанных плазмой образцов, не контактировавших с *F. culmorum*, достоверные изменения были показаны только для Y(NPQ): на 7-й день после обработки было зарегистрировано падение показателя на 13,5 %.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о способности холодной плазмы активировать внутренние механизмы защиты растения и повышать стабильность фотосистемы 2 в условиях биотического стресса.

Работа выполнена в рамках задания 2.01.6.3 ГПНИ «Конвергенция-2030».

МОДИФИКАЦИИ РОСТА КОРНЯ *ARABIDOPSIS THALIANA* И *ERUCA SATIVA* В ПРИСУТСТВИИ ЖЕЛЕЗА

Е. С. Волохонович, П. В. Гриусевич
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Железо (Fe) является важным микроэлементом для растений; оно присутствует в форме кофакторов в мультигемовых цитохромах и в составе Fe-S кластеров. Железо необходимо для выполнения ряда ключевых биологических функций растений, таких как фотосинтез, митохондриальное дыхание, фиксация и метаболизм азота, ассимиляция серы и др. Показано, что при кислом pH почвенного раствора значительно повышается доступность ионов железа для высших растений, и при переходе от физиологической нормы к избыточным концентрациям оно может оказывать фитотоксический эффект, приводя к угнетению их роста и развития. На сегодняшний день остается слабо изученным механизм поступления Fe в клетки корня через ионные каналы плазматической мембраны. Так, например, не охарактеризована роль каналов, активирующихся циклическими нуклеотидами (CNGC), в устойчивости высших растений к высоким уровням железа в среде выращивания. Установление механизмов поступления Fe позволит разработать научно обоснованные стратегии повышения устойчивости высших растений к токсичности железа. Также в последние годы разрабатываются подходы использования листовых овощей, таких как руккола,

для их направленной биофортификации Fe как стратегии борьбы с железодефицитом. Однако необходимо осуществлять подбор сортов, устойчивых к выращиванию в средах с высокими уровнями Fe.

Целью было изучить влияние Fe на рост корневой системы высших растений на примере модельного вида *Arabidopsis thaliana* природного экотипа Columbia-0 (Col-0) и линии, лишенной канала CNGC1, а также рукколы сортов Грация, Танация и Пикантная, доступных коммерчески.

Материалы и методы исследования. Был проанализирован прирост корневой системы *A. thaliana* и рукколы при выращивании на среде Мурасиге и Скуга (pH 4,5) при введении в среду FeNaЭДТА.

Результаты. Было показано, что 0,1 и 0,3 мМ Fe стимулировали прирост корня Col-0; 3 мМ и 10 мМ Fe оказывали ингибирующее действие; при воздействии 30 мМ Fe корни не развивались. Прирост корня у линии *Atcngc1* был выше в присутствии нелетальных уровней Fe по сравнению с Col-0. Среди протестированных сортов рукколы наибольшую чувствительность к экзогенному железу показали сорта Грация и Танация, при 10 мМ Fe только сорт Пикантная продемонстрировал прирост корня.

Заключение. Таким образом, было показано, что низкие концентрации железа могут стимулировать рост высших растений, но при повышении наблюдается ингибирование развития корня. Высокий потенциал для биофортификации железом имеет руккола сорта Пикантная.

Работа выполнена при поддержке грантов БРФФИ № Б26МВ-018 и Министерства образования «Клеточные механизмы низкоаффинного транспорта эссенциальных и токсичных тяжелых металлов в корне высших растений».

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ю. Ю. Вощило[1], М. Ю. Юркевич[1], К. П. Ильясевич[2], Н. В. Насанович[3], М. В. Лосик[3]

[1]Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь

[3]Минский клинический консультативно-диагностический центр, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Болезни сердечно-сосудистой системы занимают первое место в общей структуре смертности, при этом атеросклероз является их фундаментальным патогенетическим звеном. Тенденция к увеличению численности пожилого населения ведет к росту числа пациентов с осложненными формами заболевания и требует разработки специфических гериатрических подходов к оценке тяжести патологического процесса.

Цель. Изучить возрастные особенности биохимических показателей крови у пациентов с атеросклерозом в различных возрастных группах.

Материалы и методы исследования. Исследуемую группу составили пациенты с верифицированным диагнозом «атеросклеротическая болезнь сердца» (МКБ-10: I25.1) в возрасте от 60 до 74 лет (n = 32) и старше 75 лет (n = 28). Группа сравнения включала 30 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу. Биохимическое исследование сыворотки выполнялось на автоматическом

анализаторе Architect C8000 (США). Статистический анализ осуществлялся с использованием *U*-критерия Манна–Уитни в программе Statistica 10.0.

Результаты. У пациентов пожилого возраста установлено статистически значимое повышение концентраций мочевой кислоты (329 (298÷359) мкмоль/л) и общего билирубина (10,4 (9,1÷13,4) мкмоль/л) в отличие от аналогичных показателей в группе сравнения (212 (190÷260) мкмоль/л и 6,0 (5,5÷9,7) мкмоль/л, соответственно, $p < 0,05$), при отсутствии изменений в уровне холестерина (5,7 (4,6÷6,5) ммоль/л *vs.* 5,7 (5,2÷6,1) ммоль/л, $p = 0,23$) и мочевины (5,4 (4,9÷7,4) ммоль/л *vs.* 4,8 (3,7÷5,9) ммоль/л, $p = 0,17$). По сравнению с группой сравнения у пациентов старше 75 лет наблюдалось увеличение концентраций мочевины (7,7 (5,3÷8,6) ммоль/л, $p < 0,01$) и мочевой кислоты (317 (276÷376) мкмоль/л, $p = 0,04$) на фоне снижения содержания холестерина (4,4 (3,7÷5,8) ммоль/л, $p = 0,03$). Концентрация общего билирубина в данной группе составила 9,2 (7,6÷11,6) мкмоль/л и не имела отличий от группы сравнения, $p = 0,13$.

Заключение. Биохимический профиль пожилых пациентов (до 74 лет) характеризуется селективными нарушениями пуринового (гиперурикемия) и пигментного (билирубинемия) обмена. В старческом возрасте (более 75 лет) характер метаболических изменений сдвигается в сторону дестабилизации азотистого и липидного обмена, что обусловлено нарастанием вторичных органных повреждений.

КООРДИНАЦИЯ СИСТЕМ ТРАНСПОРТА И ДЕПОНИРОВАНИЯ ИОНОВ ЦИНКА В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТКАХ КРОВИ В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ

Ю. М. Гармаза[1], О. Л. Пашкова[1], Е. А. Медведева[2]

[1]Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа (СД2) неразрывно связан с хроническим системным воспалением, окислительным стрессом и дефицитом цинка. Функционирование систем транспорта цинка в иммунокомпетентных клетках крови не только отражает общее метаболическое состояние организма, но и может служить ключевым звеном в прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений. Исследование этих транспортных и депонирующих систем имеет решающее значение для понимания молекулярных основ СД2.

Цель. Оценить уровень экспрессии белков, импортирующих (ZIP10), экспортирующих (ZnT1) и депонирующих (металлотионеины, MT I/II) ионы цинка в периферических мононуклеарных клетках (ПМНК) крови пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы исследования. В работе использовалась периферическая кровь кардиологических пациентов с наличием в анамнезе СД2 ($n = 28$) и практически здоровых доноров ($n = 18$). Оценка содержания транспортных и депонирующих белков ZIP10, ZnT1, MTI/II проводилась методом ИФА (Fine Test, Cusabio, Abbexa). Общий уровень Zn^{2+} в ПМНК оценивали колориметрическим методом с помощью специализированного набора (Elabscience).

Результаты. На фоне дефицита цинка у пациентов с СД2 обнаружено изменение соотношения транспортных систем данного микроэлемента в ПМНК. Выявлено достоверное снижение содержания экспортера ZnT1 (в 3,3 раза) и увеличение экспрессии импортера ZIP10. Десятикратный рост

соотношения ZIP10/ZnT1 и статистически значимая обратная корреляция между ними указывают на активацию процессов захвата Zn^{2+} из внеклеточной среды и блокировки его выхода из клетки. Более того, достоверное увеличение содержания ZIP10 и ZnT1 в плазме крови пациентов свидетельствует об активной системной мобилизации транспортной функции клетки. Параллельно обнаружено увеличение содержания белков MTI/II (в 3,7 раза), которые на фоне системного окислительного стресса при СД2, по-видимому, выступают в качестве защитного механизма. Однако, уменьшение клеточного пула Zn^{2+} на 20 %, свидетельствует о снижении его биодоступности для цинк-зависимых процессов при СД2.

Заключение. Таким образом, повышение соотношения ZIP10/ZnT1 и индукция MTI/II в ПМНК пациентов при СД2 являются ключевыми звеньями адаптации организма к метаболическому стрессу, ограничивающими функциональный пул ионов цинка в клетке.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА-2 В ПРОГРЕССИИ МЕЛАНОМЫ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ

А. Р. Герасимова, Н. В. Палкина, Т. Г. Рукша

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Российская Федерация.

Актуальность. Меланома кожи характеризуется высокой агрессивностью и устойчивостью к терапии, что во многом обусловлено влиянием микроокружения опухоли, в частности гипоксией. Трансформирующий фактор роста бета-2 (TGF-β2) является плейотропным цитокином, однако его роль в контексте канцерогенеза изучена недостаточно.

Цель. Оценить влияние подавления экспрессии гена *TGFB2* с помощью антисмысловых олигонуклеотидов на апоптоз, пролиферацию, миграцию и инвазию клеток меланомы в условиях гипоксии.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования выступали клеточные линии меланомы человека A375 (ATCC® CRL-1619™) и SK-MEL-2 (ATCC® HTB-68™). Условия гипоксии создавали с использованием камеры HypoxyLab™ (Оксфорд, Великобритания). Для нокдауна *TGFB2* использовали антисмысловые олигонуклеотиды в концентрации 80 нМ. Экспрессию генов *TGFB2, HIF1A, SMAD4, SMAD7* оценивали методом ПЦР в режиме реального времени. Метаболическую активность определяли с помощью МТТ-теста. Распределение по фазам клеточного цикла и апоптоз анализировали проточной цитометрией с использованием маркеров Ki-67, йодида пропидия, аннексина V и 7-AAD. Миграцию и инвазию изучали с помощью коммерческих наборов CytoSelec (Cell Biolabs, Сан-Диего, США). Статистическую обработку проводили с использованием *U*-критерия Манна–Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В условиях гипоксии (содержание кислорода 1%) зафиксирован рост экспрессии *HIF1A* в обеих линиях, что подтверждает успешное моделирование гипоксического стресса. В ответ на гипоксию сокращалась доля жизнеспособных клеток преимущественно за счет нарастания доли клеток в ранней фазе апоптоза. При этом характер изменения *TGFB2* различался в зависимости от линии: в клетках A375 его уровень постепенно нарастал и к 24 часам превышал контроль в 5 раз, тогда как в клетках SK-MEL-2 наблюдался острый пик уже через 12 часов. Применение антисмысловых олигонуклеотидов в дозе 80 нМ обеспечило эффективный нокдаун

TGFB2: подавление экспрессии *TGFB2* в 2,4 раз для линии A375 и в 2,7 раз для линии SK-MEL-2. Оценка метаболической активности методом МТТ показала динамическое снижение жизнеспособности клеток инкубируемых в условиях гипоксии. Нокдаун *TGFB2* не влиял на метаболическую активность линии A375, однако в клетках SK-MEL-2 вызывал ее снижение на всех временных точках (24, 48 и 72 часа), что свидетельствует об ингибирующем эффекте антисмысловых олигонуклеотидов в данной линии. Подавление экспрессии *TGFB2* сопровождалось лишь небольшим приростом доли некротических клеток – на 2 % в клеточной линии A375. Анализ клеточного цикла выявил, что гипоксия стимулирует переход клеток меланомы в состояние покоя (фаза G0): в линии A375 число таких клеток возросло в 15 раз, в линии SK-MEL-2 – в 2 раза. Нокдаун *TGFB2* усилил инвазивную способность клеток меланомы: инвазия увеличилась на 24,6 % в линии A375 и на 19,2 % в линии SK-MEL-2, тогда как изменений миграционной способности клеток не наблюдалось.

Заключение. Условия гипоксии способствуют остановке клеточного цикла и формированию дормантной популяции клеток, что сопровождается усилением экспрессии *TGFB2*. TGF-β2 является важным регулятором выживаемости клеток меланомы в условиях гипоксии, а его подавление усиливает инвазивный потенциал, что необходимо учитывать при разработке терапии меланомы антисмысловыми олигонуклеотидами.

Исследование выполнено поддержке Российского научного фонда (№ 25-15-20017), Красноярского краевого фонда науки (Соглашение № 55 от 7 апреля 2025 г.).

ОЦЕНКА НАКОПЛЕНИЯ МЕДИ И КАДМИЯ В РАЗНЫХ ОРГАНАХ ПРОРОСТКОВ *HORDEUM VULGARE* ПРИ ТЯЖЕЛОМЕТАЛЛИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

А. Д. Герман, В. С. Мацкевич, Н. Л. Пшибытко
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Загрязнение почв тяжёлыми металлами представляет собой одну из наиболее важных экологических проблем современности, поскольку, даже в низких концентрациях, данные полютанты способны нарушать протекание физиолого-биохимических процессов в растениях. Растения выработали целый ряд защитных механизмов, препятствующих проникновению тяжелых металлов и снижающих их токсичность. Одним из наиболее эффективных способов повышения устойчивости является усиление апопластных барьеров, что может ограничивать перемещение ионов металлов из корней в побеги, удерживая их в клеточных стенках.

Целью настоящего исследования являлось изучение накопления тяжелых металлов на примере меди и кадмия в разных органах растений ячменя.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовались проростки *Hordeum vulgare* L, культивируемые на 0,03–10 мМ растворах Cu^{2+}, Cd^{2+}. Для анализа накопления металлов применялся метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS): предварительно высушенные растительные образцы подвергали микроволновому разложению, после чего проводились измерения и определение содержания элементов в пересчете на сухую массу.

Результаты. Обнаружено, что оба металла (Cu^{2+}, Cd^{2+}) преимущественно накапливались в корневой системе. Медь в большей степени аккумулировалась в апикальной части корня, и при кон-

центрациях металла в среде 1 и 3 мМ ее содержание в корне достигало 30 мг/г. В надземной части наибольшее накопление Cu^{2+} регистрировалось при 10 мМ меди и составляло 1,4 мг/г. Кадмий преимущественно локализовался в базальной зоне корня, где содержание металла достигало 80 мг/г сухой массы при концентрации Cd^{2+} в среде 10 мМ, в то время как в надземной части было зафиксировано 1,5 мг/г.

Заключение. Полученные закономерности распределения металлов могут указывать на усиленное формирование апопластных барьеров в корнях, которые избирательно модулируют транспорт ионов в зависимости от их биологической значимости и концентрации. По-видимому, усиление лигнификации и суберинизации клеточных стенок в корнях ячменя представляет собой ключевой адаптивный механизм, обеспечивающий удержание токсикантов в корневой ткани и ограничивающий их перемещение в надземные органы, что способствует сохранению жизнеспособности и продуктивности растений в условиях тяжелометаллического стресса.

Работа выполнена в рамках задания 2.01.6.3 ГПНИ «Конвергенция-2030».

ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА ЭТИЛЕНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ AP2.1 НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ РАСТЕНИЙ *SOLANUM OKADAE* ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ПАТОГЕНОМ *PECTOBACTERIUM VERSATILE*

Н. А. Григорьева, А. В. Колубако, Е. А. Николайчик
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Этилен — фитогормон, регулирующий рост, старение и реакции на стресс, что делает компоненты его сигнализации, в частности транскрипционный фактор *AP2.1*, интересным объектом для исследования. Поиск решений для увеличения урожайности, устойчивости к патогенам и лежкости картофеля – важная задача для фитопатологов. Среди патогенов, поражающих картофель, большую роль играют представители рода *Pectobacterium,* увеличивающие ареал с каждым годом. Важным источником генов устойчивости являются дикие виды картофеля, среди которых малоизученным и перспективным является *Solanum okadae,* распространенный на территории западной Боливии и на юге Аргентины.

Целью исследования явилась оценка влияния транскрипционного фактора этиленовой сигнализации AP2.1 на иммунный ответ растений Solanum okadae при заражении патогеном *Pectobacterium versatile.*

Материалы и методы исследования. Изучение влияние *AP2.1* на вегетацию растений *S. okadae* проводилось путем индукции сайленсинга этого гена при помощи конструкций на основе вируса TRV. По истечении 42 дней листья растений *S. okadae* были инфильтрованы суспензиями клеток патогена *P. versatile* JN42 (дикого типа), и *P. versatile* TA5 (мутантный по гену транскрипционного фактора HrpL с отсутствующей системой секреции III типа).

Результаты. Ткани листьев обеих групп реагировали на внедрение патогена дикого типа индукцией РГ по всей зоне инфильтрации, в то время как *P. versatile* TA5 вызывал индукцию РГ в среднем на 40 % зоны инфильтрации в контрольной группе и в 100 % зоны инфильтрации в группе с сайленсингом гена *AP2.1*.

Измерение экспрессии генов показало, что в целом, заражение патогеном *P. versatile* вызывает возрастание в 3–10 раз экспрессии защитных генов *PR1, PR2, PR6,* гена *NCED3*, участвующего в биосинтезе абсцизовой кислоты, – в 10 раз, негативного регулятора жасмонат-зависимых генов

JAZ3 – в 9 раз. Экспрессия всех вышеперечисленных генов не зависит от штамма патогена (является независимым от эффектора системы секреции III типа DspE). Лишь паттерн экспрессии транскрипционного фактора WRKY71, является DspE-зависимым (индуцируется в 4 раза в ответ на штамм дикого типа).

Сайленсинг гена *AP2.1* (до уровня ~20 % от контроля) приводит к снижению экспрессии ряда защитных генов: *PR1, PR5, PR6, PR10* без патогена при раневом ответе по сравнению с контролем. Заражение патогеном приводит к возрастанию экспрессии до уровня контрольной группы растений.

Экспрессия генов *PR1, PR2, PR6, PR10* и WRKY71 становится зависимой от наличия эффектора DspE патогена.

Заключение. Таким образом, транскрипционный фактор *AP2.1* в растениях *S. okadae* участвует в снижении интенсивности реакции гиперчувствительности при заражении некротрофным патогеном *P. versatile*. Это позволяет предположить, что *AP2.1* необходим для активации защитных механизмов и эффективного противостояния инфекции.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ПРЕПАРАТАМИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЖОВИКА ГРЕБЕНЧАТОГО (*HERICIUM ERINACEUS*) В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

О. И. Губич, П. О. Журавицкий

Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Изыскание безопасных и эффективных средств для регуляции основных этапов углеводного и энергетического обмена в условиях интенсивной физической нагрузки, предотвращения развития утомления и снижения работоспособности представляет сегодня интерес для нутрициологии, спортивной и восстановительной медицины. Особое внимание уделяется препаратам природного происхождения, обладающим сбалансированным комплексным адаптогенным действием. Один из перспективных вариантов – ежовик гребенчатый (*Hericium erinaceus*), обладающий уникальным химическим составом, высокой антиоксидантной активностью, способностью стимулировать окислительное фосфорилирование, окисление липидов и митогенез.

Целью данной работы явилось изучение влияния однократного перорального введения водного экстракта плодовых тел ежовика гребенчатого на показатели углеводного обмена в крови (уровень глюкозы и пирувата) и содержание креатинфосфата в скелетных мышцах лабораторных мышей в условиях неизбегаемой интенсивной физической нагрузки.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в полном соответствии с этическими нормами обращения с животными. Водный экстракт (600 мг/25 мл) коммерческого препарата ежовика (ООО «МиксиФарм», РФ) вводили мышам в максимально эффективной дозе (100 мг/кг) за 10 мин до начала физической нагрузки, представлявшей собой 12-минутное плавание в воде комнатной температуры (+24 °C). В качестве препарата сравнения использовали янтарную кислоту (ООО «Балтийская косметика», РФ). Измерение концентрации глюкозы в крови проводили глюкозооксидазным методом, пирувата – методом Умбрайта, креатинфосфата в скелетных мыш-

цах – методом Фиске и Суббароу. Для статистических расчетов использовали пакет программ Stadia 6.0.

Результаты. Установлено полное предотвращение развития нагрузочной гипогликемии и стабилизация содержания креатинфосфата в скелетных мышцах животных при использовании препарата ежовика в указанных условиях по сравнению с контролем. Введение экстракта ежовика интактным мышам в отсутствие физической нагрузки не сопровождалось изменениями поведенческих реакций и величин анализируемых показателей. Установленное действие ежовика гребенчатого превосходило соответствующие эффекты янтарной кислоты – адаптогена с доказанной эффективностью.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать препараты ежовика гребенчатого в качестве перспективных средств для коррекции метаболических сдвигов при интенсивной физической деятельности.

КИНЕТИКА БИОДЕГРАДАЦИИ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА БАКТЕРИАЛЬНЫМ ШТАММОМ *ROSEATELES AMYLOVORANS* BSSLP3-1

Д. Е. Гуляева[1], К. С. Гилевская[2], М. А. Белявская[2], А. В. Сидоренко[1]

[1]Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В рамках решения проблемы минимизации антропогенной нагрузки на окружающую среду, вызванной накоплением синтетических полимеров, разработка биоразлагаемых пластиков на основе алифатических полиэфиров является приоритетным направлением. Среди них особое место занимает поликапролактон (ПКЛ) – полукристаллический полиэфир, широко применяемый в медицине (изготовление имплантатов, хирургия, стоматология), производстве биоразлагаемой упаковки и аддитивных технологиях (3D-печать). Известно, что деградация ПКЛ в естественных условиях протекает при активном участии микробных сообществ, включая грибы (*Penicillium, Fusarium,* др.) и бактерии (*Pseudomonas, Brevundimonas, Aquabacterium,* др.). Однако в литературе представлено недостаточно данных о механизмах и кинетике разрушения ПКЛ микроорганизмами.

Цель. Характеристика процесса разложения пленок ПКЛ штаммом *Roseateles amylovorans* bsSlp3-1 и оценка изменений физико-химических свойств полимера в твердом состоянии до и после биодеструкции.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования служил штамм *R. amylovorans* bsSlp3-1, выделенный из Слепянской водной системы. Способность к деструкции ПКЛ оценивали при культивировании исследуемого штамма в жидкой минимальной солевой среде с добавлением пленок полимера. Образцы (5%-е пленки ПКЛ) изготавливали путем растворения гранул поликапролактона (Mn 80 000, Sigma-Aldrich, Германия) в дихлорметане с последующим разливом полученного раствора в стеклянные формы до полного испарения растворителя. Из полученных пленок вырезали фрагменты массой 100±10 мг. Контрольные образцы не содержали инокулята бактерий. Культивирование проводили в шейкере-инкубаторе при температуре 28 °C и перемешивании (120 об/мин) в течение 4 недель. Изменение физико-химических свойств пленок ПКЛ до и после

биологической деструкции характеризовали с помощью сканирующей электронной микроскопии (JCM-6000PLUS Neoscope, Jeol, Япония) и инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (Tensor-27, Bruker, Германия).

Результаты. При культивировании штамма *R. amylovorans* bsSlp3-1 совместно с пленками ПКЛ наблюдалась их постепенная деградация. Так, через 7 суток инкубирования масса пленок снизилась примерно на 50 %, а к 14-му дню потеря массы составила 78%. Полное разложение образцов пленок ПКЛ фиксировалось в интервале между 28-ми и 42-ми сутками эксперимента. Визуальный анализ выявил фрагментацию полимера с образованием сквозных отверстий и разрывов. По данным СЭМ, морфологические изменения пленок характеризовались нарастающей структурной эрозией, формированием пор, увеличением количества трещин и выраженным «сморщиванием» поверхности наряду с заметным уменьшением толщины образцов. При сравнительном анализе НПВО-спектров поверхности полимера до и после инкубации с бактериями выявлены характерные признаки гидролитической деструкции полимера. В области 3200–3600 $см^{-1}$ наблюдается появление широкой интенсивной полосы поглощения, соответствующей колебаниям гидроксильных групп (–OH). На спектрах поврежденных пленок также идентифицированы характеристические полосы колебаний амидных групп (~1550 $см^{-1}$, ~1650 $см^{-1}$, ~3440 $см^{-1}$), отсутствующие в контроле, что свидетельствует о формировании бактериальной биопленки на поверхности ПКЛ. В области валентных колебаний карбонильных групп (C=O, ~1720 $см^{-1}$) и эфирных связей (C–O–C, 1100–1300 $см^{-1}$) наблюдались изменение интенсивности и уширение профиля пиков, что свидетельствует о воздействии бактериальных ферментов на основные функциональные группы ПКЛ.

Заключение. Таким образом, штамм *R. amylovorans* bsSlp3-1 способен разлагать ПКЛ, обеспечивая значительную потерю массы полимера (до 78 % на 14 сутки) с его последующим полным разложением. Комплексный анализ методами СЭМ и ИК-спектроскопии подтвердил, что процесс биодеградации сопровождается глубокой эрозией поверхности и направленным ферментативным гидролизом сложноэфирных связей ПКЛ.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ

В. А. Гуринович[1], О. В. Титко[1], А. М. Гостев[1], С. Г. Азизбекян[2], А. Г. Мойсеёнок[1]

[1] Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

[2] Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В патогенезе распространенной на территории Беларуси иммуноопосредованной патологии – рассеянного склероза, ключевую роль играют процессы демиелинизации, нейровоспаления и вторичной нейродегенерации (Т. М. Шамова и др. 2012; Я. Я. Гордеев и др. 2013). Поиск лечебно-профилактических средств, направленных на предупреждение, лечение, купирование рецидивов и тяжелых осложнений затруднен отсутствием современных методов и моделей для доклинического изучения патологии. В последние годы в качестве модельной субстанции позиционируется купризон (2,2’-бипиридил-4,4’-диоксим, CAS № 370-81-0), который в экспериментах на грызунах оказывает демиелинизирующий эффект, проявляющийся диффузным астроглиозом и активацией апоптоза олигодендроцитов, поражением нейронов коры головного мозга, клеток Пур-

кинье и нейронов поясничного отдела спинного мозга (Н. А. Мельник, И. Ф. Лабунец, 2015; Е. В. Предтеченская и др. 2018; X. Han et al., 2026).

Целью работы было исследование системы кофермента А (КоА) и ферментов энергетического гомеостаза как факторов, обеспечивающих миелогенез и рассматриваемых как ключевые в механизмах нейропротекции (А. Г. Мойсеёнок, Н. П. Канунникова, 2023).

Материалы и методы исследования. Демиелинизацию у крыс-самцов линии Wistar индуцировали путем введения купризона. Для этого животным предоставляли 0,3 % раствор купризона в питьевой воде на протяжении первых 3 недель эксперимента. На четвертой неделе эксперимента, на фоне купризоновой интоксикации животным ежедневно 7 дней внутрижелудочно вводили препараты, обладающие предполагаемыми защитными свойствами (стабилизация металлопротеома), в следующих композициях: пантенол (ПЛ) в дозе 50 мг/кг + сукцинат аммония (СА) 100 мг/кг, ПЛ+СА+лактоферрин (ЛФ) в дозе 100 мг/кг + наножелезо в дозе 25 мг/кг.

По окончанию эксперимента в хлорнокислых экстрактах мозжечка и ствола головного мозга исследовали фракции КоА методом ВЭЖХ. При пробоподготовке проводили восстановление дисульфидов КоА дитиотрейтолом (5 мМ). В тканях определяли активность ферментов ЦТК (аконитазы, оксоглутаратдегидрогеназы (ОГДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Статистическая обработка данных проводилась методом дисперсионного анализа в среде GraphPad Prism 6.0.

Результаты. В стволе головного мозга выявлено падение свободной и дисульфидной фракций КоА, увеличение уровня ацетил-КоА и соотношения ацетил-КоА/КоА. Одновременно наблюдалось снижение активностей ОГДГ и СДГ и увеличение активности аконитазы. Структура фракций КоА, как и активность ферментов, сохранялась неизменной при назначении протекторов, за исключением фракции ацетил-КоА, которая возрастала под влиянием введения наножелеза, как и активность СДГ.

В мозжечке экспериментальных животных выявлено снижение свободной формы КоА и двукратное увеличение содержания ацетил-КоА, сопровождающееся снижением активности КоА-зависимого фермента ОГДГ. Эффект применения композиций нейропротекторов проявился в нормализации уровня свободного КоА и некотором снижении уровня ацетил-КоА и, соответственно, соотношения ацетил-КоА/КоА. Активность ОГДГ и, в случае применения композиции ПЛ+СА, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отчетливо возрастали до или выше нормального уровня.

Заключение. Полученные результаты показывают, что купризон вызывает нарушение энергетического гомеостаза, по всей вероятности, не связанное с метаболизмом сукцинил-КоА, в нейроструктурах ЦНС. Купризоновая интоксикация сопровождается нарушениями в уровнях KoASH/KoASS и компенсаторном возрастании уровня ацетил-КоА, что может быть обусловлено использованием ацетил-КоА в биосинтезе ацетилхолина, N-ацетилнейраминовой кислоты, ацетилирования гистонов, усилением биосинтеза липидных компонентов миелиновых структур (X. Han et al.,2026). Стабилизация энергетического гомеостаза, ассоциированного с компенсаторным увеличением кобаламин-зависимых ферментов в условиях активирования процесса демиелинизации также может иметь значение (О. А. Громова, И. Ю. Торшин, 2025).

ПОЛИМОРФИЗМ С677Т ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Э. В. Давыдчик, В. А. Снежицкий

*Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Генетическая вариабельность имеет огромное значение для объяснения индивидуальных различий в подверженности к многофакторным заболеваниям и определения метаболических путей, вовлеченных в прогрессирование патологических процессов.

Более полное изучение генетических факторов дало начало новым направлениям медицинской науки, одно из которых – предиктивная (предсказательная) медицина

Цель. Изучить распределение генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у пациентов с наличием сахарного диабета (СД) 2 типа и стентирования коронарных артерий.

Материалы и методы исследования. Обследован 81 пациент, сформировано 2 группы. Группа 1 (n = 42) – пациенты с наличием СД 2-го типа и стентированием коронарных артерий. Группа 2 (n = 39) – пациенты с СД 2 типа без стентирования коронарных артерий. Обследование пациентов выполнено на базе эндокринологического отделения УЗ«Гродненская университетская клиника» и кардиологического отделения УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Пациенты 1-й и 2-й группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности СД, уровню гликированного гемоглобина.

Определение полиморфизма С677Т гена MTHFR осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (набор реагентов «Литех», РФ). Выделение геномной ДНК проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Россия).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты. По результатам генотипирования пациентов 1-й группы частота встречаемости генотипа СС полиморфизма С677Т гена MTHFR составила 26,2 %, генотипа СТ – 40,5 %, гомозиготного генотипа ТТ – 33,3 %. Аллель С составила 46,4 %, Т-аллель – 53,6 %.

У пациентов 2-й группы частота встречаемости гомозиготного генотипа СС полиморфизма С677Т гена MTHFR составила 41 %, гетерозигота СТ – 43,6 %. Гомозиготный генотип ТТ выявлен у 15,4 % пациентов. В группе 2 частота встречаемости аллели С составила 62,8 %, аллели Т – 37,2 %.

Заключение. В результате исследования изучено распределение генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена MTHFR у пациентов 1-й и 2-й группы. При выполнении сравнительного анализа частота встречаемости генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена MTHFR достоверно выше у пациентов с наличием СД 2-го типа и стентированием коронарных артерий (p = 0,03).

ВЛИЯНИЕ АБАМЕКТИНА НА АТФ-ЗАВИСИМЫЙ КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ МИТОХОНДРИИ ПЕЧЕНИ

М. С. Джумаева[1], М. К. Позилов[2]

[1]Институт биохимии и биофизики при Национальном университете Узбекистана, г. Ташкент, Республика Узбекистан

[2]Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность. В организме млекопитающих печень выполняет барьерную функцию для множество патогенных веществ, в частности и для пестицидов. Широко используемые в сельском хозяйстве химические вещества, несмотря на способность бороться с вредителями, в большинстве случаев попадая в организм накапливаются в печени. Абамектин из класса авермиктинов, являясь сильным нейротоксином для насекомых, вызывает паралич их мышц. Однако попадая в организм млекопитающих, он способствует процессу апаптоза и чрезмерную генерацию активных форм кислорода, тем самым воздействуя на один из важнейших органоидов печени, митохондрии. Во внутренней мембране митохондрии расположен АТФ зависимый калиевый канал, выполняющий роль регулятора энергетического обмена, за счет регуляции транспорта $К^+$ в особенности стрессовых условиях.

Цель. Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования является изучение влияние абамектина на митохондриальный АТФ зависимый калиевый канал (митоК$^+_{АТФ}$ канал) печени крыс в условиях *in vitro*.

Материалы и методы исследования. При проведении исследования были использованы беспородные самцы белых крыс массой 200–220 г. Выделение митохондрий из печени было осуществлено по методу дифференциального центрифугирования. В экспериментах активность митоК$^+_{АТФ}$ канала печени было изучено на спектрофотометре (спектрофотометр-V5000) при длине волны 540нм и постоянным перемешиванием ячейки с объемом 3мл. Абамектин, использованный для экспериментов был получен в виде стандарта (Sigma Aldrich).

Результаты. При наличии АТФ в инкубационной среде наблюдалось ингибирование митоК$^+_{АТФ}$ печени на 100 %, принятое за контроль. В ходе исследования при присутствии изучаемого нами пестицида абамектина в инкубационной среде в концентрации 50 мкМ и АТФ наблюдалось снижение проницаемости данного канала на 20,7 % по сравнении с контролем. Продолжая эксперимент, было выявлено что, наличие абамектина в концентрации 100 и 150 мкМ в инкубационной среде приводит угнетению проницаемости ионов $К^+$ через митохондриальный канал на 29,88 % и 48,3 %, соответственно.

Заключение. Следовательно, абамектин воздействуя на митоК$^+_{АТФ}$ канал, приводит к сильнейшему нарушению транспорта ионов $К^+$ в митохондрии. Что является доказательством того, что данный пестицид имеет способность вызывать изменения в гепатоцитах печени на молекулярном уровне.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ НАНОПОРОВОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ АНАЛИЗЕ ГЕНОМОВ ФИТОПАТОГЕНОВ *PECTOBACTERIUM SPP.*, ПОЛУЧЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Ю. В. Дюбо, А. Н. Евтушенков, В. А. Лукашевич, Е. А. Николайчик

Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Пектобактерии являются одними из основных возбудителей инфекций культурных растений на территории Республики Беларусь. Геномный анализ *Pectobacterium spp*. с акцентом на связанные с вирулентностью видоспецифические компоненты позволяет расширить понимание механизмов вирулентности данной группы фитопатогенов и их адаптации к разным растениям-хозяевам, выявить актуальные для Беларуси виды пектобактерий. **Целью** исследования является сборка и анализ геномов бактерий рода *Pectobacterium* для определения фитопатогенного потенциала новых для Беларуси видов и уточнение видовой принадлежности ранее обнаруженных изолятов.

Материалы и методы исследования. Для получения геномных библиотек использовались фитопатогенные бактериальные изоляты *Pectobacterium spp.* из коллекции кафедры молекулярной биологии биологического факультета БГУ. Нуклеотидные последовательности получены с применением секвенаторов Oxford Nanopore. Расшифровка данных секвенирования и коррекция сборки проводилась с использованием Dorado, сборка бактериальных геномов – Flye, проведена автоматическая аннотация полученных геномов с использованием Prokka. Версии всех приложений актуальные на момент публикации.

Результаты. В ходе работы были отработаны методы выделения и очистки высокомолекулярной геномной ДНК фитопатогенных бактерий, пригодной для подготовки библиотеки для нанопорового секвенирования. Были получены геномные сборки 15 изолятов, относящихся к видам *P. carotovorum*, *P. brasilience, P. versatile, P. parmentieri*. Качество прочтений и покрытие позволяет получать достоверные геномные сборки с использованием данных исключительно нанопорового секвенирования, не используя данные иных технологий секвенирования. Анализ полученных геномных последовательностей демонстрирует наличие ряда общих и видоспецифичных генных кластеров патогенности, включая системы секреции типов 1, 2 и 6. Показана достоверная разница в ГЦ-составе геномов в зависимости от видовой принадлежности изолятов. Детали различий между геномами демонстрируются в докладе на секционном заседании.

Заключение. Результаты данной работы демонстрируют перспективность использования нанопорового секвенирования для поиска факторов вирулентности значимых фитопатогенов и отслеживания изменения биоразнообразия фитопатогенов на территории Беларуси, в частности, получены доказательства распространения инвазивного *P. brasilience*.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ Б26М-032.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ГРИБА *INONOTUS OBLIQUUS* (ЧАГА) НА АКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АУДИОГЕННОМ СТРЕССЕ

Ю. В. Ерошенко

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Стресс-индуцированные нарушения метаболических процессов сопровождаются развитием окислительного стресса и дисфункцией митохондрий (МТХ), что приводит к изменению активности ключевых ферментов энергетического обмена. Одним из наиболее информативных показателей функционального состояния МТХ является активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), являющейся ферментом ЦТК и II комплекса дыхательной цепи. В связи с этим актуальным представляется поиск природных соединений, обладающих антиоксидантными и мтх-протекторными свойствами. Экстракт гриба чага (Inonotus obliquus) представляет значительный интерес благодаря высокому содержанию биологически активных веществ, способных оказывать цитопротекторное действие в условиях стрессового повреждения.

Цель. Оценить влияние экстракта гриба чага на активность СДГ в МТХ печени крыс, подвергшихся воздействию аудиогенного стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на белых лабораторных крысах линии Wistar. Животные были распределены на 8 групп по 4 особи: интактный контроль, группа аудиогенного стресса и 6 экспериментальных групп, получавших в течение 30 сут в/ж 1р/сут в дозе 100 мг/кг на фоне стресса различные варианты экстракта чаги (Э-1–Э-6), различающихся способом получения, типом экстрагента и фракционным составом. Изучены водные и водно-спиртовые экстракты, полученные методами кипячения и мацерации. Использовали фракции слоЕв А, В и С: водный экстракт, слой В, полученный методом кипячения (Э-1); водно-спиртовой экстракт, слой С, кипячение (Э-2); водный экстракт, слой С, кипячение (Э-3); водный экстракт, слой А, мацерация (Э-4); водный экстракт, слой В, мацерация в течение 48 часов (Э-5); водно-спиртовой экстракт, слой В, мацерация в течение 48 часов (Э-6).

Аудиогенный стресс моделировали воздействием звукового раздражителя (звонок) 1 раз/сут по 1 ч в течение 30 сут. После завершения эксперимента из печени животных выделяли МТХ фракцию, в которой определяли активность СДГ. Активность СДГ измеряли спектрофотометрически. Статистическая обработка – методами вариационной статистики; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что воздействие аудиогенного стресса сопровождалось повышением активности СДГ в МТХ печени до 24,75±4,98 нмоль сукцината/мг белка·мин по сравнению с контрольной группой (22,28±2,76), что составило 111,08 % от уровня контроля.

На фоне введения экстракта гриба чага выявлены разнонаправленные изменения. Наиболее выраженное повышение активности СДГ зарегистрировано в группе Э-2, где значение составило 28,38±4,45 нмоль/мг белка·мин (127,38 % относительно контроля), что может свидетельствовать об активации процессов МТХ дыхания и энергетического обмена.

В группах Э-1, Э-4, Э-5 и Э-6 отмечалось снижение активности фермента до 16,56±5,01; 16,57±1,83; 16,22±4,92 и 15,76±3,91 нмоль/мг белка·мин соответственно (74,32–70,73 % от контроля). Выявленные изменения могут указывать на дозозависимый характер влияния различных фракций экстракта чаги на функциональное состояние МТХ.

Заключение. Таким образом, экстракт чаги оказывает выраженное модифицирующее действие на активность СДГ в МТХ печени крыс в условиях аудиогенного стресса. Полученные результаты

свидетельствуют о потенциальных мтх-протекторных свойствах отдельных фракций экстракта и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения механизмов его действия.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ НА МОДЕЛИ ФИБРИНОВОГО СГУСТКА *IN VITRO*

А. В. Жилкевич[1], А. М. Шингель[2], В. Э. Сяхович[2], П. О. Савенко[1], Е. А. Мартынова[1]

*[1] Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь*

*[2] Национальная антидопинговая лаборатория,
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Необходимость повышения эффективности тромболитической терапии путем разработки липосомальных систем доставки, способных усилить фибринолитические свойства тенектеплазы и обеспечить более интенсивную динамику разрушения тромбов.

Цель. Сравнительная оценка фибринолитической эффективности нативной и липосомальной форм тенектеплазы на модели фибринового сгустка *in vitro*.

Материалы и методы исследования. В экспериментах использовали кровь здоровых белых крыс массой 280–320 г.

Сгустки фибрина получали из 1000 мкл бедной тромбоцитами плазмы с 70 мкл CaCl2 (для нейтрализации действия ЭДТА) и 20 мкл раствора тромбина, затем инкубировали в течение 60 минут при температуре 37 °C.

Разрушение фибриновых сгустков проводили различными способами: добавлением нативной и ЛипТНК в разведениях 3:2, 1:1, 3:4, 1:2, 1:4. В качестве контроля использовали сгусток с добавлением аргинин-фосфатного буфера (АФБ).

После воздействия различными методами пробирки инкубировали при 37°C в течении 15, 60, 90 и 120 мин и сгустки высушивали. Процент убыли массы сгустка рассчитывали, как разность между весом сгустка до и после добавления препаратов.

Результаты. Вес моделированных фибриновых сгустков исходно составил 0,625 (0,547; 0,715) г, соответственно.

Добавление АФБ в пробирки показало отсутствие достоверных изменений их веса по отношению к исходным значениям в течение 120 минут наблюдения ($p > 0,05$). При этом незначительные вариации степени лизиса сгустков указывают на естественные физиологические процессы.

Добавление липосомальной ТНК в пробирки с фибриновыми сгустками приводило к снижению их веса на протяжении всего времени наблюдения во всех группах. Наименьшая степень снижения массы фибриновых сгустков была установлена через 15 минут наблюдения. Максимальный лизис сгустков был отмечен после добавления ЛипТНК, содержащих 150 мкг ТНК, на 120-й минуте наблюдения и составил 92,97 (88,85; 96,15) %.

Использование нативной ТНК показало наименьшее снижение массы по отношению к липосомальной форме к 120 минутам наблюдения. При этом динамика нарастания степени лизиса сгустков носила более плавный характер по сравнению инкапсулированной формой препарата. Сравнительная оценка степени лизиса фибринового сгустка при использовании нативной и ЛипТНК показала значимое превышение показателя в группе ЛипТНК перед ТНК ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении фибринолитических свойств тенектеплазы при ее инкапсуляции.

Заключение. Устойчивый прирост степени лизиса и снижение массы сгустков фибриновых сгустков при применении ЛипТНК за все периоды наблюдения свидетельствует о высокоэффективном фибринолитическом действии инкапсулированной ТНК.

ВЛИЯНИЕ ИОННОЙ СИЛЫ ОКРУЖЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТРАНСФЕКЦИЮ КОМПЛЕКСОВ ДЕНДРИМЕРОВ С МАЛЫМИ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИМИ РНК

В. А. Жогла[1], С. Ши[2], М. Шэнь[2], Д. Г. Щербин[1]

[1]Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Университет Дунхуа, г. Шанхай, Китайская Народная Республика

Актуальность. Дендримеры являются перспективными наноструктурами для использования в генетической терапии онкологических заболеваний. Физико-химические параметры и, следовательно, трансфекционная активность дендриплексов (комплексов дендримеров с миРНК) существенно зависят от условий их формирования.

Цель. Изучить влияние среды формирования дендриплексов на их физико-химические параметры и способность проникать в клетки перевиваемых линий злокачественных новообразований *in vitro*.

Материалы и методы исследования. В работе использовались классический и модифицированный фенилборной кислотой полиамидоаминные (ПАМАМ) дендримеры 5-й генерации. Методами горизонтального гель-электрофореза и динамического рассеяния света были определены физико-химические параметры сформированных комплексов при разных условиях и зарядовых соотношениях дендример/миРНК. Методом проточной цитофлуориметрии была оценена способность дендриплексов проникать в клетки линии аденокарциномы шейки матки человека HeLa.

Результаты. Методом проточной цитофлуориметрии было показано, что спустя 24 часа инкубации поглощение клетками комплексов модифицированных дендримеров с миРНК увеличивалось более чем в 3 раза при их формировании в растворителях с низкой ионной силой. При этом классический ПАМАМ дендример показал крайне низкую степень накопления в клетках (менее 2 %). Однако, эффект от использования разных растворителей переставал играть заметную роль при трансфекции в бессывороточной культуральной среде.

Заключение. Установлено, что ионная сила окружения существенно влияет на упаковку, в частности на плотность и заряд, дендриплексов. Комплексы, сформированные в деионизованной воде, продемонстрировали лучшую трансфекционную активность по сравнению с комплексами, сформированными в фосфатно-солевом буфере.

Данная работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Государственным комитетом по науке и технологиям РБ, гранты Б24КИТГ-008 и Б25КИ-021.

АНАЛИЗ СПОСОБНОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ НИТРАТРЕДУКТАЗЫ МИКРООРГАНИЗМАМИ ПОЧВ Г. ТАШКЕНТА

Л. А. Жуковская[1], Т. В. Семашко[1], Л. И. Заинитдинова[2], Н. А. Лазутин[2]

[1]Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Институт микробиологии академии наук Узбекистана, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность. Способность азота принимать широкий спектр степеней окисления, от +5 до –3, обуславливает комплексный, многоэтапный характер природного азотного цикла, который включает в себя последовательность окислительных (нитрификация) и восстановительных (денитрификация и диссимиляторная нитратредукция) реакций. Первая реакция восстановительного цикла катализируется молибденсодержащими ферментами – нитратредуктазами, осуществляющими двухэлектронное восстановление нитрата (NO^{-3}) до нитрита (NO^{-2}). У прокариот выделяют три класса нитратредуктаз: ассимиляционные нитратредуктазы (Nas), и два класса диссимиляционных нитратредуктаз (дыхательные нитратредуктазы (Nar) и периплазматические нитратредуктазы (Nap)). В состав нитратредуктазных комплексов входят различные простетические группы, включая FeSкластеры, цитохромы b и c, ФАД, участвующие в переносе электронов от физиологического донора к активному центру фермента. Исследования ряда авторов демонстрируют, что в условиях стресса микроорганизмы активируют синтез нитратредуктазы. Этот фермент, являясь одним из белков, индуцируемых стрессом, играет ключевую роль в адаптации к неблагоприятным факторам.

В связи с вышесказанным **целью** настоящей работы явился анализ способности образования нитратредуктазы выделенными из почв г. Ташкента микроорганизмами.

Материалы и методы исследования. В работе использовали следующие штаммы: галотолерантный *Bacillus halotolerans*, устойчивый к пестициду циперметрину *B. zhangzhouensis* и устойчивый к гербициду пендиметалину *Pseudomonas fluorescens*, выделенные из образцов почв Шайхантохурского района г. Ташкента, который характеризуется высокой плотностью застройки, интенсивным транспортным трафиком и близостью промышленных зон. Измерение нитратредуктазной активности проводили с использованием спектрофлуориметра «СМ 2203» (Беларусь). За единицу активности нитратредуктазы принимали количество фермента, катализирующее образование 1 мкмоля нитрита натрия в мин.

Результаты. Использование спектрального анализа для количественной оценки активности нитратредуктазы путем измерения интенсивности окрашивания продуктов реакции (нитритов) позволило установить, что для всех проверенных штаммов присуще наличие характерных пиков в интервале длин волн 520–540 нм.

Заключение. Анализ нитратредуктазной активности показал, что наилучшие результаты получены у *B. halotolerans* (30,7 ед/мл). Штаммы *B. zhangzhouensis* и *P. fluorescens* характеризовались образованием данного фермента практически на одном уровне. Так, *B. zhangzhouensis* образовывал 17,9 ед/мл, а *P. fluorescens* – 18,2 ед/мл.

Работа выполнена в рамках проектов Б25УЗБ-127, финансируемого Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и FL-8824063197, финансируемого Агентством инновационного развития при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан.

ТРАНСПОРТ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА ЧЕРЕЗ ПЛАЗМАТИЧЕСКУЮ МЕМБРАНУ КЛЕТОК КОРНЯ *ARABIDOPSIS THALIANA L. HEYNH*

С. Ю. Зверева, В. Д. Котович, П. В. Гриусевич
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Железо (Fe) является микроэлементом, имеющим важное значение для роста и развития высших растений. Так, Fe играет ключевую роль в ряде физиологических процессов, включая фотосинтез, дыхание, биосинтез хлорофилла и др. Растения поглощают железо из почвы, где его растворимость обычно очень слабая, особенно в аэробных условиях и при высоком pH. Для повышения эффективности поглощения Fe растения эволюционно выработали ряд стратегий, включающих у двудольных закисление ризосферы H^+-помпами для улучшения растворимости и восстановления Fe^{3+} до Fe^{2+} редуктазой FRO2 (Ferric Reduction Oxidase 2) и последующем переносе через мембрану активными транспортерами IRT1 (Iron-Regulated Transporter 1). В последние годы в литературе были описаны семейства неселективных катионных каналов, которые потенциально могут обеспечивать пассивный неизбирательный транспорт катионов, в том числе и ионов железа при кислом pH среды, когда Fe находится в доступной форме для растений в почвенном растворе. На сегодняшний день в литературе отсутствуют экспериментальные данные о проницаемости плазматической мембраны клеток корня высших растений к Fe^{2+}, также не осуществлялось изучение функционирования ионных каналов в присутствии высоких уровней железа. В этой связи, **целью** работы являлось изучение пассивного поступления Fe^{2+} в клетки корней модельного вида биологии растений *Arabidopsis thaliana* L. Heynh.

Материалы и методы исследования. В представленном исследовании использовались следующие методы: культивирование растений в стандартизированных условиях, ферментативное выделение протопластов с использованием смесей целлюлолитических и пектолитических ферментов, регистрация и анализ трансмембранных токов с использованием электрофизиологической техники локальной фиксации потенциала (пэтч-кламп).

Результаты. При гиперполяризации плазматической мембраны (минус 180 мВ) был зарегистрирован высокий уровень тока при добавлении в наружный раствор 40 ммоль/л $FeSO_4$ (pH 4,5), что может свидетельствовать о высокой проницаемости плазматической мембраны к данному иону. Внутрь-направленный ток характеризовался быстрой кинетикой активации, слабой потенциал-зависимостью и чувствительностью к 0,3 ммоль/л Gd^{3+}, что указывает на вовлечение неселективных катионных каналов в транспорт Fe.

Заключение. Таким образом, в работе впервые были описаны токи ионов железа в клетках корня высших растений на примере *Arabidopsis thaliana* L. Heynh.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ № Б26МВ-018

МОДУЛЯЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО СТАТУСА НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Л. Д. Зорова[1], А. С. Каргапольцева[2], С. Д. Зоров[1], Д. С. Семенович[1], А. А. Пантелеева[1], К. Г. Лямзаев[1], Д. Б. Зоров[2]

[1] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

[2] Биологический факультет Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

Актуальность. Оценка и регуляция редокс статуса клеток, являющегося важной мишенью терапевтического действия, имеет важное значение для фундаментальной биологии и для решения практических задач терапии.

Целью работы была оценка изменения в системе глутатиона и уровне митохондриального мембранного потенциала в нормальных и опухолевых клетках в состоянии гипоксии и при разобщении окислительного фосфорилирования.

Материалы и методы исследования. С использованием биохимических методов и флуоресцентной микроскопии при моделировании гипоксии 5 мМ дитионитом натрия ($Na_2S_2O_4$) и при воздействии разобщителя СССР (2 мкМ) на линии клеток эпителия проксимальных канальцев почек человека НК2 и колоректальной карциномы человека НСТ116 проводилась оценка уровня GSH, GSSG и трансмембранного потенциала митохондрий.

Результаты. Было выявлено, что в клетках НСТ116 базальный уровень GSH был в 3 раза ниже, а GSSG – почти в 2 раза выше, чем в НК2. Химическая гипоксия приводила к снижению GSH примерно на 40 % в обоих видах клеток и возрастанию GSSG в 2 раза в НСТ116 и в 16 раз в НК2, что вызывало изменение соотношения GSH/GSSG с 31,57 до 8,83 в НСТ116 и с 76,87 до 4,13 в НК2. В результате действия СССР наблюдалось небольшое повышение GSH как в НСТ116, так и в НК2, а уровень GSSG увеличивался в 4 раза в НСТ116 и в 8 раз в НК2. При этом в НСТ116 оставался значительный пул клеток с высоким уровнем митохондриального потенциала, флуоресценция зонда TMRE в которых полностью гасилась при добавлении $Na_2S_2O_4$, что не наблюдалось при действии разобщителя и дитионита на НК2.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что, по сравнению с НК2, в клетках НСТ116 содержание GSSG в норме выше, что, по-видимому, связано с повышенным уровнем АФК, необходимым для активной пролиферации опухолевых клеток. Митохондриальный мембранный потенциал демонстрирует высокую клеточную гетерогенность в опухолевых клетках и разную чувствительность к внешним воздействиям, которая возможно, определяется индивидуальными значениями редокс потенциала в клетках.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-24-00183.

КОНСТРУИРОВАНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ШТАММОВ *CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM* – ПРОДУЦЕНТОВ БИЛИРУБИНОКСИДАЗЫ

В. А. Зубарь[1, 2], Т. В. Семашко[1]

[1] Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Белорусский Государственный Университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Разработка стабильных рекомбинантных продуцентов билирубинокидаз на основе систем экспрессии *Corynebacterium glutamicum* актуальна для промышленного получения фермента и для последующего применения в биосенсорике, диагностике и биоремедиации.

Цель. Клонирование гена билирубиноксидазы штамма *Albifimbria verrucaria* БИМ F-113 и его гетерологичная экспрессия в *клетках C. glutamicum* для получения генно-инженерных штаммов-продуцентов.

Материалы и методы исследования. Биоинформатический анализ, синтез кДНК (ArtMMLV ревертаза); амплификация гена и линеаризация плазмиды pEC-XK99E (Fusion 2.0 полимераза); сборка вектора pEC-BOX (ПП-ПЦР); сепиолитная трансформация, спектрофотометрический анализ.

Результаты. На основе полногеномного секвенирования штамма *Alb. verrucaria* БИМ F-113 получена CDS гена билирубиноксидазы, характеризующаяся повышенной встречаемостью кодонов, характерных для высокоэкспрессируемых генов *C. glutamicum*. Сконструирован рекомбинантный вектор pEC-BOX на основе плазмиды pEC-XK99E, трансформированы штаммы *C. glutamicum*. Получены трансформанты ($1 \cdot 10^2$–$1{,}5 \cdot 10^3$/мкг ДНК) с подтверждЕнной вставкой (ПЦР). Индикаторная реакция (билирубин/о-дианизидин) выявила синтез фермента. Спектрофотометрический анализ лизатов подтвердил внутриклеточную активность билирубиноксидазы (уменьшение пиков поглощения билирубина 450–510 нм). Активность фермента составила 1,688–1,702 ед/мл.

Заключение. Полученные генно-инженерные штаммы *C. glutamicum* – продуценты билирубиноксидазы экспрессируют целевой фермент, что подтверждено индикаторной реакцией и спектрофотометрически. Удельная активность фермента находится в диапазоне, соответствующем умеренному уровню продукции, что открывает перспективы для дальнейшей оптимизации экспрессии и повышения выхода фермента.

ОЦЕНКА УСТОЙЧИВОСТИ РАСТЕНИЙ *ARABIDOPSIS THALIANA* ЛИНИИ CNGC1 К ВОЗДЕЙСТВИЮ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

С. С. Зуёнок, В. С. Мацкевич, Н. Л. Пшибытко

Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Функциональная активность клетки определяется контролируемым транспортом ионов через бислой мембраны, однако ионные каналы, обеспечивающие этот процесс, также становятся основными переносчиками тяжелых металлов, чья токсичность напрямую зависит от эф-

фективности их канального транспорта. Предполагается, что ионный канал, активируемый циклическими нуклеотидами 1 (CNGC1) может играть важную роль в регуляции ионного гомеостаза при стрессе, вызванном Cd^{2+} и Pb^{2+}. Однако механизмы его действия до конца не изучены, что представляет особую актуальность для исследований.

Целью данной работы было выявление особенностей накопления металлов у растений *Arabidopsis thaliana* нокаутной линии cngc1 по сравнению с диким типом (Col-0) в условиях стресса, создаваемого присутствием Cd^{2+} и Pb^{2+} в среде культивирования.

Материалы и методы исследования. Проростки *A. thaliana* (линии Col-0 и cngc1) выращивали 5 суток на среде MS, затем 5 суток – на среде с $Cd/PbCl_2$ (0; 0,1; 1; 3 мМ). Образцы высушивали 3 суток при комнатной температуре, после чего проводили минерализацию в микроволновой системе с использованием сверхчистой HNO_3 и H_2O_2 при 180–200 °C в течение 1,5 ч. Элементный анализ выполнен методом масс спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС).

Результаты. Обнаружено дозозависимое накопление тяжёлых металлов в растительных тканях при повышении их концентрации в среде культивирования. В отличии от Cd, где различий между накоплением металлов среди двух линий не наблюдалось, при повышении концентрации Pb, линия cngc1 значительно активнее поглощала свинец. Кроме того, у линии cngc1 также был обнаружен более высокий уровень Mg, Mn и в меньшей степени для Ca, Co вне зависимости от концентрации тяжёлых металлов в среде. Интересно, что Cu продемонстрировал дозозависимое снижение у обеих линий, а концентрация Zn снижалась у дикого типа, и не изменялась у мутанта.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что белок CNGC1 у Col-0 необходим для правильной регуляции катионного гомеостаза при тяжелометаллическом стрессе. Его отсутствие у мутанта приводит к более высокому накоплению двухвалентных металлов Mg, Mn, Co и Pb, вероятно за счет разбалансировки других транспортных систем, но не влияет на транспорт Cd. При этом накопление Cu снижается у обеих линий как защитный ответ, направленный на минимизацию окислительного стресса, путём предотвращения катализа реакции Фентона и образования гидроксильных радикалов.

Работа выполнена в рамках задания 2.01.6.3 ГПНИ «Конвергенция-2030».

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ *CENTAUREA BELANGERIANA* НА МЕГАПОРЫ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

М. А. Икромова[1], Ш. Ш. Эргашев[2], Н. А. Эргашев[3], М. И. Асраров[3]

[1]Каршийский государственный университет,
г. Карши, Республика Узбекистан;
[2]Институт химии растительных веществ АН РУз,
г. Ташкент, Республика Узбекистан;
[3]Институт биофизики и биохимии при НУУз,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность. Известно, что митохондриальная мегапора (mPTP – mitochondrial permeability transition pore) играет важную роль в различных физиологических и патологических процессах, происходящих в организме. Повышенной концентрации ионов Ca^{2+} и воздействия других стрессовых факторов приводить к открытую mPTP, обеспечивая неспецифический вход различных веществ до 1,5 кДа в матриксе митохондрий. В результате нарушается функция митохондрий, они набухают,

их внешняя мембрана разрушается, высвобождается межмембранные компоненты в цитозоль клетки и стимулирует развитие апоптоза. Кроме того, в тканях нарушается антиоксидантно-прооксидантная система и развивается перекисное окисление липидов.

Цель. Учитывая вышеизложенное, мы изучали влияние флавоноидов – космосиина (апигенин-7-O-β-D-глюкопиранозид – 8-М) и гиспидулин-7-O-β-D-глюкопиранозида (12-М), выделенных из растения *Centaurea belangeriana*, на mPTP печени крыс.

Материалы и методы исследования. В экспериментах использовали беспородных белых крыс массой 180–200 г. Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования. Содержание белка в митохондриях определяли Биуретовым методом. Для изучения влияния флавоноидов на mPTP использовали следующую инкубационную среду (мМ): KCl-120, сукцинат-5, ротенон-0,001, KH_2PO_4-1, EGTA-0,02, трис-HCl-20, pH-7,2. Содержание митохондриального белка в инкубационной среде составляло 0,3–0,4 мг/мл.

Результаты. В экспериментах показано, что mPTP, которая переходить в открытую состоянию при действие 10 мкМ Ca^{2+}, при действие 8-М флавоноида в 100 мкМ концентрации ингибировалась на 18,5±1,7 %, в 200 мкМ концентрации на 47,5±1,5 %, а в 300 мкМ концентрации на 81,5±1,8 % относительно контроля. Следующий флавоноид – 12-М в 100 мкМ концентрации ингибировала mPTP, индуцированного 10 мкМ ионами Ca^{2+} на 10,6±1,7 % относительно контроля. При действии 200 мкМ концентрации флавоноид ингибировал mPTP на 21,7±1,3 %. А при действии 300 и 400 мкМ концентраций митохондриальная мегапора ингибировалась на 40,5±1,4 % и 76,7±1,9 % соответственно.

Заключение. Полученные результаты показывают, что изученный флавоноид космосиин оказывает более сильное ингибирующее действие на mPTP, чем флавоноид гиспидулин-7-O-β-D-глюкопиранозид.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТАРНОГО И МОНОЦИТАРНОГО ИНДЕКСОВ КАК БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М. А. Калитванская

Волгоградский медицинский университет,
г. Волгоград, Российская Федерация

Актуальность. Научный интерес к теме исследования обусловлен поиском высокоинформативных производных показателей гематологического анализа. Одним из перспективных направлений является изучение лейкоцитарного и моноцитарного индексов (далее по тексту ЛИ и МИ соответственно) в качестве маркеров ранней диагностики заболеваний, и как предикторов тяжести течения патологического процесса.

Было важно исследовать индексы вместе с другими гематологическими показателями, с целью проверить пригодны ли они для экспресс-диагностики различных заболеваний. Ранние исследования показали, что любое заболевание начинается с воспалительного ответа, индикаторами которого являются: нейтрофильный индекс, моноцитарный и лимфоцитарные индексы. Исследование было посвящено возможной связи ЛИ и МИ С-реактивным белком (СРБ) и достоверности полученных результатов, которые были бы полезны для выявления патологии различного генеза в короткие сроки.

Цель. Выявить пригодность МИ/ЛИ во взаимосвязи с СРБ в качестве маркеров для экспресс-диагностики заболеваний.

Материалы и методы исследования. Выполнен ретроспективный анализ гематологических параметров из электронного архива клинико-диагностической лаборатории ГУЗ КДП № 2 г. Волгограда за 2023–2024 год. В качестве фокус-группы исследований были взяты 3 выборки гематологических анализов пациентов: с диагнозами «Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности» (I11,9 МКБ-10), «Другие серопозитивные ревматоидные артриты» (M05,8 МКБ-10) и «Гонартроз» (M17 МКБ-10). Болезни были выбраны как одни из наиболее распространенных среди населения.

В программе Excel 2020 были рассчитаны значения ЛИ и МИ для всех пациентов, а также высчитано среднее значение для каждого заболевания из трех исследуемых. Эти значения были приняты как «условно-референсные» (среднее медианное значение; данный термин введен только в рамках данного исследования) и в каждой выборке сравнили отклонение ЛИ по каждому пациенту от условно-референсных.

Результаты. В результате подсчетов отклонения от условно-референсных были как отрицательные, так и положительные величины. Как оказалось, что при отрицательном отклонении лимфоцитарного индекса от условного референсного значения показатели СРБ в большинстве случаев были высокие. И наоборот, при высоких СРБ более, чем в 60 % случаев отклонения ЛИ от условного референсного значения – отрицательные. Также медианные значения СРБ по каждому заболеванию были различны. Для группы пациентов с диагнозом M17 Медианное значение ЛИ 4,306056056; СРБ 3,175; МИ 0,235647059; для пациентов с диагнозом I11,9 ЛИ 3,43373494, СРБ 18,53, МИ 0,290473848; и для пациентов с диагнозом M05,8 ЛИ 3,226415094, СРБ 21,79; МИ 0,30994152. Исследование корреляции гематологических показателей ЛИ/МИ продолжается.

Заключение. Таким образом по каждому заболеванию можно рассчитать средние (медианные) значения ЛИ, МИ и СРБ. Если для каждого заболевания принять эти средние значения за условно-референсные, то по отклонениям от условно-референсных значений ЛИ/МИ можно попытаться спрогнозировать уровень СРБ по каждому пациенту в соответствие с диагнозом.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ КВЕРЦЕТИН: ИОНЫ МЕТАЛЛОВ, ОЦЕНЕННАЯ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЭЛЕКТРОННОГО ПАРАМАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Т. А. Каока, Т. А. Коваленя

*Гродненский государственный университет имени Янки Купалы,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Структурными группами, ответственными за стабильность и антиоксидантную активность кверцетина, являются орто-дигидроксильная (катехольная) группа в кольце B и 3- и 5-OH группы в сочетании с 4-оксогруппой в кольце C. Поэтому кверцетин переносит протон на свободные радикалы, такие как 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH), и превращается в хиноновые промежуточные соединения, которые стабилизируются электронами. Хелатирование ионов металлов является наиболее эффективным путем подавления процессов перекисного окисления липидов флавоноидами, при образовании комплексов с металлами переменной валентности. Способность флавоноидов нейтрализовать свободные радикалы возрастает в результате комплексообразования благодаря тому, что комплексы обладают супероксиддисмутазной активностью.

Цель. Оценить антиоксидантную активность комплексов кверцетин:ионы металлов.

Материалы и методы исследования: 2,2-дифенил-1-пикрилгидрозил (DPPH), производства Sigma-Aldrich / Merck, США / Германия; кверцетин, производства Acros Organics, США; сульфат меди 5-водный; хлорид марганца 4-водный производства «Реахим», Россия. Исследование образцов проводили методом ЭПР спектрометрии (спектрометр Spinscan X, Adani).

Результаты. В нашем эксперименте методом ЭПР-спектрометрии было продемонстрировано эффективное восстановление стабильного радикала DPPH кверцетином и его комплексами с ионами меди и марганца. Комплекс кверцетин/медь (1:2) более эффективно уменьшает интенсивность сигнала радикала DPPH по сравнению с кверцетином и комплексом кверцетин/медь в соотношении 2:1, т.е. обладает более высокой антиоксидантной активностью в нейтрализации свободных радикалов. Комплекс кверцетин/марганец (1:3), но не кверцетин/марганец (3:1) также восстанавливает радикал DPPH.

Заключение. Комплекс кверцетин/медь (1:2) оказался наиболее быстрореагирующим со свободным радикалом, комплексы кверцетин/медь (2:1) и кверцетин/марганец (1:3) – среднереагирующие, а кверцетин/марганец (3:1) – не способен к захвату радикалов.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ И ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРОВИТАМИНА B5 МОДУЛЯТОРАМИ МЕТАЛЛОПРОТЕОМА

И. Н. Катковская[1], В. А. Гуринович[1], О. В. Титко[1], С. Г. Азизбекян[2], А. Г. Мойсеёнок[1]

[1]Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

[2]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. B5-витаминные предшественники кофермента ацетилирования (КоА) – важнейшего кофактора интеграции метаболических процессов, вторичного мессенджера клеточного сигналинга (в форме ацетил-КоА) и субстрата биосинтеза ацетилхолина (А. Г. Мойсеёнок, 2013; А. Г. Мойсеёнок, Н. П. Канунникова, 2023) в последние годы рассматриваются как антиоксиданты с выраженным антигипоксическим действием (М. В. Онуфриев и др., 2010; D. Zhang et al., 2026), что получило убедительное подтверждение в нейрохирургической клинике (патент РБ № 7743, А. А. Скороход, Ф. В. Олешкевич, А. С. Федулов, А. Г. Мойсеёнок, 2005).

Целью работы явилось доклиническое изучение возможности потенцирования эффекта ксенобиотического предшественника витамина B5 и КоА – D-пантенола на модели ишемии головного мозга у крыс. В качестве модуляторов металлопротеома использовали препарат лактоферрина человеческого рекомбинантного «Caprabel» (РУП «НПЦ НАНБ по животноводству») и нанокомпозицию микроэлементов (Fe + Se+ Zn) производства НТООО «АКТЕХ».

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на половозрелых крысах-самцах линии Wistar CRL(WI) WUBR. Животные были разделены на 5 групп: 1 гр. – контрольная, 2–5 гр. – экспериментальная ишемия головного мозга. Тестируемые препараты вводили в профилактическом режиме, внутрибрюшинно, трижды – за 2 дня, за 1 день и за 40–50 мин до перевязки сонных артерий, в следующих дозах: D-пантенол (ПЛ) – 200 мг/кг, лактоферрин (ЛФ) – 100 мг/кг, нанокомплекс Fe + Se + Zn (НК) – 1 мг/кг. Ишемию головного мозга моделировали посредством наложения лигатуры на общие сонные артерии. В качестве наркоза использовался

хлоральгидрат (350 мг/кг, внутрибрюшинно). Животных выводили из опыта путем декапитации через 2 часа после ишемии.

Результаты. Установлена стабильность фракций КоА в печени и гиппокампе оперированных животных и их значительная модуляция вводимыми протекторными соединениями. При этом для ПЛ было характерно уменьшение дисульфидных форм КоА в печени, для комплекса «ПЛ+НК» падение фракции ацетил-КоА в печени и свободного КоА в гиппокампе, а для комплекса «ЛФ+НК» 2-кратное увеличение свободного КоА в печени и падение в гиппокампе. Содержание и соотношение белковых и небелковых тиолов и дисульфидов в печени уменьшалось у ишемизированных животных, что предупреждалось применением протекторов. При этом фракция небелковых тиолов достигала максимальных значений в случае использования НК. Тиол-дисульфидный статус гиппокампа характеризовался увеличением уровня белковых тиолов и дисульфидов и снижением небелковых дисульфидов. Введение протекторов предупреждало изменения небелковых тиолов, но не их белковой фракции. Наблюдалось снижение активности каталазы в печени и увеличение в гиппокампе при ишемии, тогда как активность СОД в обеих тканях снижалась. Вводимые протекторные соединения не изменяли активность каталазы в печени, но нормализовали ее активность в гиппокампе, а также активировали СОД в печени и, в меньшей степени, в гиппокампе.

Заключение. Таким образом, моделирование острого ишемического повреждения ЦНС приводит к метаболическому редокс-дисбалансу со снижением ферментативного звена антиоксидантной защиты и фонда низкомолекулярных (небелковых) тиолов на фоне стабильности системы КоА как в печени, так и в ЦНС (гиппокамп). Использованный подход модулирования металлопротеома в качестве протекции острого ишемического повреждения предполагает потенцирование антиоксидантного потенциала организма и демонстрирует способность нанокомплекса эссенциальных элементов (Fe+ Se +Zn) и ЛФ стабилизировать тканевой редокс-потенциал и активировать систему КоА, увеличивая содержание восстановленной (активной) формы кофермента.

ОБЩАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ФЛАВОНОИДОВ ОРОКСИЛИНА А И ПУЛИКАРИНА

М. Ф. Кенджаева[1], К. А. Эшбакова[2], Н. А. Эргашев[1], Э. Ж. Комилов[3]

*[1]Институт биофизики и биохимии при НУУз,
г. Ташкент, Республика Узбекистан;*

*[2]Институт химии растительных веществ АН РУз,
г. Ташкент, Республика Узбекистан;*

*[3]Национальный университет Узбекистана,
г. Ташкент, Республика Узбекистан.*

Введение. Антиоксиданты играют важную роль в поддержании здоровья человека и предотвращении окислительного стресса, развивающегося из-за избытка свободных радикалов в организме. Антиоксидантами могут быть вещества, принадлежащие к различным классам, например, витамины, минералы и фитохимические вещества. Они нейтрализуют свободные радикалы и стабилизируют перенос электронов. В частности, важную роль в этом играют флавоноиды. Они защищают организм от окислительного стресса и воспаления, предотвращая развитие различных хронических

патологических процессов. Флавоноиды – это биологически активные вещества, широко распространенные в растениях. Они являются высокоактивными антиоксидантами и обладают различными цитопротекторными свойствами.

Цель. Поэтому изучали общая антиоксидантная активность (ОАА) флавоноидов ороксилина А и пуликарина.

Материалы и методы исследования. ОАА флавоноидов определяли фосфомолибденовым методом, описанным Б.Насиром и соавторами. Метод основан на восстановлении Mo(VI) в Mo(V), что позволяет определить ОАА. Этот процесс фиксировали спектрофотометрическим методом при 695 нм. Образец каждого вещества (300 мкл) смешивали с 900 мкл тест-раствора (0,6М H_2SO_4, 28 мМ $NaH_2PO_4 \times 2H_2O$ и 4 мМ $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \times 4H_2O$). Для исследования ОАА активности использовали различные концентрации флавоноидов. Реакционную смесь инкубировали при температуре 95°С в течение 90 минут. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и измеряли оптическую плотность. В качестве стандартного образца использовали аскорбиновую кислоту (АК).

Результаты. Показано, что при влиянии ороксилина А, пуликарина и АК ОАА увеличивалась прямо пропорционально их концентрации. ОАА ороксилина А при концентрации 100 мкМ увеличилась в 1,4 раза по сравнению с 50 мкМ, а при 150 мкМ – в 1,55 раза, а таже при 200 мкМ составила 1,75 раза. ОАА флавоноида пуликарина оказалась значительно выше, чем у флавоноида ороксилина А, и увеличилась в 2 раза при концентрации 50 мкМ по сравнению с 10 мкМ и в 3,5 раза при концентрации 100 мкМ. А также, ОАА АК этот показатель при концентрации 25 мкг/мл увеличился в 1,2 раза по сравнению с дозой 12,5 мкг/мл, а при 50 мкг/мл – в 1,4 раза, а при 100 мкг/мл – в 1,7 раза.

Заключение. Результаты показывают, что флавоноид пуликарин обладает очень высокую общую антиоксидантное активностью, чем флавоноида ороксилин А.

ПОЛИ-АДФ-РИБОЗА-ПОЛИМЕРАЗА 1 КАК ПРЯМОЙ МАРКЕР ПАРТАНАТОЗА И КОСВЕННЫЙ ПРИЗНАК ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

С. Ш. Керимова

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь,

Актуальность. Партанатоз представляет собой отдельный тип регулируемой комбинированной некро-апоптотической гибели клеток, запускаемой гиперактивацией ядерного фермента поли-АДФ-рибоза-полимеразы 1 (PARP-1), играющего важную роль в патогенезе хронических болезней печени. Партанатоз выступает ключевым механизмом гибели гепатоцитов при циррозе печени и раке печени, при которых из-за хронического стресса и повреждения ДНК происходит гиперактивация фермента PARP-1, приводящая к гибели клеток и мощному воспалению.

Цель. Установить диагностическую ценность PARP-1 в качестве ключевого регулятора фиброгенеза при развитии цирроза печени.

Материалы и методы исследования. Объект исследования гомогенаты печени 30 пациентов с циррозом печени, полученные путем лапароскопической операции и/или биопсии, подвергшихся диагностике и лечению в стационарах г. Гродно за период с 2015 по 2025 год. Группу сравнения представляла ткань печени 20 пациентов, у которых не выявлено нарушения архитектоники, признаков воспаления и фиброза печени.

Активность PARP-1 (нг/мл) в гомогенатах ткани печени определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствие с инструкцией производителя Wuhan Fine Biological Technology Co. Ltd (Китай).

Результаты. У пациентов с циррозом печени установлено 17-кратное увеличение активности PARP-1 (12,2±0,90 нг/мл) по отношению к группе сравнения (0,72 ± 0,06 нг/мл, $p < 0,001$), что свидетельствовало о наличии гиперактивация маркера партанатоза и его диагностической роли в качестве дополнительного лабораторного маркера фиброгенеза, т.е. терминальной стадии фиброза – цирроза печени. Высокая степень достоверности выявленных изменений, указывает на закономерный характер глубоких метаболических сдвигов, происходящих при циррозе печени, что было подтверждено биохимическими и морфологическими исследованиями в данной группе пациентов. Вероятно партанатоз, вызванный хроническим повреждением ДНК гепатоцитов и рядом провоспалительных факторов, приводит к истощению NAD+, энергетическому кризису и коррелирует с активным фиброгенезом, подтверждая функцию PARP-1 как ключевого индуктора синтеза внеклеточного матрикса.

Заключение. Значительный рост активности PARP-1 при циррозе печени свидетельствует о вовлеченности данного маркера в механизмы фиброгенеза и истощению энергетических запасов. Это позволяет рассматривать PARP-1 не только как биомаркер партанатоза и тяжести поражения паренхимы, но и как патогенетически обоснованную мишень для разработки таргетных антифибротических препаратов.

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ G-КВАДРУПЛЕКСОВ В МТДНК ДРОЖЖЕЙ РОДА KLUYVEROMYCES КАК МОДЕЛЕЙ РЕГУЛЯЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА I ЧЕЛОВЕКА

А. Н. Коваль, Л. Н. Алексейко, О. С. Логвинович,
С. М. Сергеенко, Н. С. Мышковец

Гомельский государственный медицинский университет,
г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Изучение G-квадруплексов (G4) как регуляторов экспрессии митохондриальных генов является приоритетной задачей биомедицины. Однако классическая модель Saccharomyces cerevisiae лишена Комплекса I, что исключает изучение G4-зависимой модуляции этого звена дыхательной цепи. В работе обосновано применение дрожжей рода Kluyveromyces как адекватной модели биоэнергетики человека.

Цель. Проанализировать и сравнить мтДНК человека и различных видов дрожжей на содержание и локализацию G4 для обоснования выбора объектов рода *Kluyveromyces* для изучения окислительного фосфорилирования.

Материалы и методы исследования. Объект исследования – нуклеотидные последовательности мтДНК H. sapiens, *S. cerevisiae, K. lactis и K. marxianus* в формате fasta. Проводили поиск G4-мотивов с применением алгоритмов G4IPDB и pqs-finder.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что мтДНК *S. cerevisiae* (~78,9 kb) характеризуется избыточным размером, отсутствием генов комплекса I и высокой плотностью G4 в интронах (0,373 на 1 kb). Напротив, мтДНК K. lactis (~40,3 kb) демонстрирует уникальное сходство с мтДНК человека по локализации G4-структур в регуляторных (промоторных) регионах, при этом обладая полным набором генов ND(1-6).

Выяснено, что в дрожжах *K. lactis* количество стабильных G4-мотивов составляет 20–50, обнаруживаемых в участках между генами, вероятно в роли регуляторов транскрипции. У *K. marxianus* (~49,1 kb) G4-структуры практически не обнаруживались. Только в кодирующих последовательностях генов ATP6 и COX1 определялись 0–3 G4. Таким образом, изучаемые 2 вида *Kluyveromyces* могут использоваться в качестве модельных систем при оценке влияния G4 на процессы окислительного фосфорилирования на уровне генома.

Заключение. 1. Для изучения патологий комплекса I мтДНК человека целесообразно использование дрожжей рода *Kluyveromyces* вместо *Saccharomyces*.

2. При этом *K. lactis* лучше подходит для изучения G4-опосредованной регуляции транскрипции мтДНК.

3. Сравнительный анализ четырех геномов позволяет выбрать подходящий модельный организм для исследований окислительного фосфорилирования с целью выявления роли G4 в биоэнергетике митохондрий.

Работа проведена при поддержке гранта БРФФИ М25-066, № гос. регистрации 20251116.

ВЛИЯНИЕ ОСМОТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА СИНТЕЗ АФК И РОСТОВЫЕ ПРОЦЕССЫ У ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ

А. В. Козел, М. А. Черныш, В. С. Мацкевич

Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Засуха наряду с засолением является важнейшим лимитирующим фактором для растений, приводящим к потере урожая сельскохозяйственных культур и нарушению естественных экотопов. По прогнозам ООН, к 2050 г. данная проблема затронет троих из четырех человек, поэтому изучение механизмов засухоустойчивости растений является приорететным направлением исследований.

Целью настоящей работы было проанализировать влияние осмотического стресса на ростовые параметры и жизнеспособность клеток корней высших растений.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования использовались модельные растения *Arabidopsis thaliana*, а также 3 сорта *Eruca sativa:* Грация, Пикантная и Selvatica, выращенные в стерильной культуре на среде Мурашиге и Скуга, 1 % сахароза, 0,35 % Gelrite, pH 6. Для имитации засухи использовался ПЭГ 6000.

Результаты. Ростовые тесты показали, что добавление ПЭГ в питательную среду ингибировало рост *A. thaliana*, начиная с концентрации 2 %, а при 3 % ПЭГ прирост корня снизился в 2 раза. Рукола сорта Грация имела схожую реакцию: на фоне 2 и 3 % ПЭГ прирост корней уменьшался на 35 %. В то время как у сортов Пикантная и Selvatica достоверных различий между контролем и обработкой ПЭГ не было. Тест с Evans Blue продемонстрировал, что 24 ч экспозиция в 1–3 % ПЭГ не влияла на жизнеспособность корней Selvatica. В случае сорта Грация 2 % ПЭГ снижал жизнеспособность меристем на 37 %, но не влиял на зрелый ризодермис. Напротив, у Пикантной чувствительными оказались клетки зоны всасывания: 2–3 % ПЭГ снижал жизнеспосопособность на 55 % по сравнению с контролем. Обработка ПЭГ также влияла на уровень АФК (тест с дигидроэтидиумом): через 30 мин флуоресценция зонда в зоне всасывания возрастала на 20 % у *A. thaliana* и 37 % у *E. sativa* сорта Грация, у сортов Пикантная и Selvatica окислительного стресса не наблюдалось.

Заключение. Таким образом, рукола сорта Selvatica показала наибольшую засухоустойчивость и предпочтительна для выращивания в условиях дефицита воды.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ Б26М-033 «Клональный и клеточный отбор декоративных древесных растений устойчивых к осмотическому и ионному стрессу на примере родов *Philadelphus* и *Forsythia* с использованием цифровых феномных технологий», и Б26МВ-018 «Установление мембранных механизмов адаптации высших растений к засухе: роль калиевых и анионных каналов», а также Министерства образования «Характеристика адаптивных реакций высших растений при воздействии холодной плазмы атмосферного разряда в условиях биотического стресса с целью разработки способов прайминга, повышающих устойчивость растений к патогенам» в рамках ГПНИ «Конвергенция-2030».

ПРЕДСКАЗАНИЕ МОТИВОВ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ БАКТЕРИЙ

Е. С. Колос, Е. А. Николайчик, В. В. Скакун

[1] Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Контроль транскрипции у бактерий в значительной степени осуществляется за счет специфического взаимодействия между транскрипционными факторами (ТФ) и целевыми последовательностями ДНК – операторами. Специфичность определяется критичными аминокислотными остатками в ДНК-связывающем домене регуляторных белков. Конкретный набор таких остатков уникальным образом «кодирует» операторную последовательность. Для предсказания регуляторных сайтов перспективно глубокое обучение. Существующие алгоритмы либо решают задачу классификации, либо требуют трехмерной структуры. Готовые программные решения не опираются на концепцию критичных аминокислотных остатков как достаточных показателей специфичности.

Цель. Разработка модели на основе алгоритмов глубокого обучения, которая по аминокислотной последовательности транскрипционного фактора и критичным остаткам предсказывала бы мотив сайта связывания.

Материалы и методы исследования. Исходные данные для обучения модели включали 2474 ТФ. Для каждого известны белковая последовательность, позиции критичных остатков и позиционная весовая матрица (PWM) сайта связывания. Реализованная модель состоит из нескольких компонентов: предварительно обученная белковая модель Evolutionary Scale Modeling 2 преобразует аминокислотную последовательность в набор числовых векторов, из которых вырезается регион, содержащий критичные остатки; на их основе предиктор предсказывает длину мотива, мост и декодер непосредственно генерируют позиционную весовую матрицу.

Результаты. 64 % предсказанных PWM значимо совпадают с реальными мотивами ($p < 0{,}05$). Наилучшие результаты достигнуты для ТФ, узнающих палиндромные операторы. Хуже нейросеть справляется с операторами факторов с неканоническими ДНК-связывающими доменами (например, RHH), а также мультимерами (Fis).

Заключение. Предложенная модель подтверждает гипотезу о достаточности критичных остатков для предсказания операторной специфичности. Анализ предсказанных мотивов показал, что модель способна восстанавливать PWM операторных мотивов разнообразной структуры, включая прямые и палиндромные повторы. Доработка модели для повышения качества генерируемых PWM даст универсальный инструмент для идентификации регуляторных последовательностей и упростит фундаментальные и прикладные исследования транскрипционной регуляции любых видов бактерий, а в перспективе – и других таксонов.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ОЛИГОПЕПТИДОВ КАК МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ КАДМИЕВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ КОРРЕКЦИИ

В. А. Королев, Р. Ю. Чертова, Л. А. Бабкина

Курский государственный медицинский университет,
г. Курск, Российская Федерация

Актуальность. Кадмий – распространенный экотоксикант, циркулирующий в биоэкосистемах. Попадая в организм кадмий нарушает работу клеток, способствует формированию окислительного стресса, активирует процессы аутолиза и протеолиза. О степени нарушения белкового гомеостаза можно судить по динамике содержания маркеров эндотоксикоза, таким как олигопептиды (ОП). Актуальным является поиск экзогенных антиоксидантов, способных нивелировать прооксидантное токсическое действие кадмия. Иван-чай узколистный – перспективный источник энотеина В, который обладает антиоксидантными и нефропротекторными свойствами, способствующими поддержанию прооксидантно-антиоксидантного баланса организма.

Цель. Изучить динамику изменения концентрации ОП в плазме крови и ткани почек крыс при субхронической интоксикации кадмием, оценить адаптационный потенциал организма в постинтоксикационный период и эффективность коррекции экстрактом иван-чая узколистного.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на 150 самцах крыс линии Вистар (220–250 г), разделенных на 15 групп (контроль К7-56, интоксикация Cd7-28, коррекция Э7-56, постинтоксикационный период Cdct). Субхроническую интоксикацию моделировали введением ацетата кадмия с питьевой водой в дозе 1/50 LD_{50} в течение 28 суток. Экстракт иван-чая узколистного, обогащенный энотеином В (патент РФ № 2853345), вводили одновременно с кадмием (группы Э7-28), либо после прекращения интоксикации (Э56). Определение ОП проводили в пробе надосадочной жидкости по методу O. N. Lowry при 750 нм. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса, затем рассчитывали критерий Манна–Уитни (STATISTICA 13.0, $p < 0,05$).

Результаты. Установлено, что субхроническая интоксикация кадмием приводит к увеличению содержания ОП в плазме крови в группах Cd7-28, в почках в Cd14-28 по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что отображает дисбаланс метаболических процессов на фоне действия кадмия. После прекращения поступления токсиканта различия с контролем остаются значимыми в плазме и почках ($p < 0,001$), но в почках наблюдается значимое снижение на фоне группы Cd28 ($p < 0,0001$). Применение экстракта иван-чая приводило к снижению содержания ОП в плазме и почках с 14 суток в группах Э14-28 на фоне групп интоксикации ($p < 0,05$), что можно объяснить антиоксидантными свойствами энотеина В. В группах Э56 значимого снижения ОП в плазме и почках добиться не удалось.

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод об эффективности применения экстракта иван-чая узколистного, обогащенного энотеином В, совместно с поступлением токсиканта в качестве препарата коррекции.

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

С. А. Костюк, А. К. Лямцева, В. В. Снопков, С. В. Байко
Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Развитие лекарственной устойчивости обусловлено наличием у бактерий специфических генов резистентности, которые часто локализованы на мобильных генетических элементах и способны к быстрому распространению. В отношении инфекций мочевой системы (ИМС) это имеет особое значение, так как традиционные фенотипические методы определения чувствительности к антибиотикам требуют времени и проведения бактериологического исследования. Внедрение молекулярно-генетических методов, в частности ПЦР в режиме реальном времени, позволяет быстро и точно детектировать гены антибиотикорезистентности непосредственно в клиническом материале, что дает возможность оптимизировать выбор этиотропной терапии еще до получения результатов микробиологического посева.

Цель. Выявить гены антибиотикорезистентности при инфекциях мочевой системы у детей методом ПЦР в реальном времени и оценить их распределение в зависимости от клинической формы.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 56 детей до 18 лет: 1-я группа – острый цистит (n = 11), 2-я –острый пиелонефрит (n = 30), 3-я – группа сравнения (n = 10, дети без ИМС). Всем пациентам выполнялось исследование мочи методом ПЦР в реальном времени для обнаружения ДНК возбудителей ИМС, а также для детекции генов, ассоциированных с устойчивостью к различным классам антибактериальных лекарственных средств. Исследование проводилось с использованием следующих наборов реагентов: «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL», «АмплиСенс MDR MBL-FL» («АмплиСенс», РФ), «РЕЗИСТОМ.TetM», «РЕЗИСТОМ.Mef», «РЕЗИСТОМ. ErmB» («Литех», РФ). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» («StatSoft», США).

Результаты. При анализе генов антибиотикорезистентности установлено, что в 1-й группе детектировались: гены карбапенемаз – в 18,2 % (n = 2) случаев (KPC – 50,0 % (n = 1), VIM – 50,0 % (n = 1)), а также ген устойчивости к тетрациклинам TetM – в 18,2 % (n = 2) случаев.

Во 2-й группе гены карбапенемаз выявлены в 13,3 % (n = 4) случаях (KPC – 100,0 % (n = 4)), ген TetM – в 6,7 % (n = 2) случаев, гены устойчивости к макролидам Mef – также в 6,7 % (n = 2) случаев.

В группе сравнения гены резистентности не детектировались.

Заключение. Таким образом, метод ПЦР в реальном времени позволил выявить гены антибиотикорезистентности у детей с ИМС, при этом в группе с острым пиелонефритом спектр детектируемых генов оказался шире, чем при остром цистите. Гены OXA-48-подобные, IMP, NDM и ErmB в обследованной выборке не обнаружены, что не исключает их циркуляции и требует дальнейшего мониторинга.

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР МОЧИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЦИСТИТОМ И ПИЕЛОНЕФРИТОМ ПО ДАННЫМ ПЦР-АНАЛИЗА

С. А. Костюк, А. К. Лямцева, В. В. Снопков, С. В. Байко
Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Инфекции мочевой системы (ИМС) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детского возраста, что определяет необходимость совершенствования подходов к их диагностике. Сложность дифференциальной диагностики между острым циститом и острым пиелонефритом требует комплексного подхода, в котором важную роль играет своевременное определение микробного спектра мочи с идентификацией ведущего возбудителя. Использование метода ПЦР в реальном времени существенно повышает точность и скорость идентификации возбудителя, оптимизируя дифференциальную диагностику и определяя дальнейшую тактику ведения пациента.

Цель. Изучить микробный спектр мочи у детей с острым циститом и острым пиелонефритом методом ПЦР в режиме реальном времени.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 56 детей до 18 лет: 1-я группа – острый цистит (n = 11), 2-я –острый пиелонефрит (n = 30), 3-я – группа сравнения (n = 10, дети без ИМС). Всем пациентам выполнялось исследование мочи по выявлению и количественному определению ДНК возбудителей ИМС методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих тест-систем. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «SPSS», версия 16 («IBM», США).

Результаты. Изучение микробного спектра выявило статистически значимые межгрупповые различия в частоте обнаружения представителей семейства *Enterobacteriaceae* (p = 0,005). В группах пациентов с острым циститом и острым пиелонефритом ДНК *Enterobacteriaceae* выявлялись достоверно чаще, чем в группе контроля, что подтверждает их этиологическую роль при ИМС. Количественный анализ показал, что концентрация ДНК *Enterobacteriaceae* в 1-й группе составила $4{,}26 \cdot 10^5$ ($1{,}81 \cdot 10^5$/$1{,}00 \cdot 10^6$) ГЭ/мл, во 2-й группе – $3{,}19 \cdot 10^6$ ($1{,}92 \cdot 10^5$/$2{,}46 \cdot 10^7$) ГЭ/мл, в 3-й группе – $4{,}06 \cdot 10^3$ ($2{,}15 \cdot 10^3$/0,00) ГЭ/мл. Статистический анализ выявил значимые различия в концентрации ДНК между 1-й и 3-й группами (p = 0,04), а также между 2-й и 3-й группами (p = 0,03). В структуре возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* с наибольшей частотой во всех группах выявлялась ДНК *Escherichia coli*. Статистически значимые различия также были обнаружены при анализе частоты выявления *Candida albicans* в трех группах (p = 0,05), тогда как попарные сравнения значимых различий не показали (p > 0,05).

Заключение. Таким образом, использование метода ПЦР в реальном времени позволило охарактеризовать микробный спектр мочи у детей с ИМС и подтвердить доминирование представителей семейства *Enterobacteriaceae* с преобладанием *Escherichia coli*. Количественный анализ показал, что концентрация ДНК *Enterobacteriaceae* в группах пациентов с острым циститом и пиелонефритом ($4{,}26 \cdot 10^5$ и $3{,}19 \cdot 10^6$ ГЭ/мл соответственно) была значимо выше, чем в контроле (p = 0,031). Роль грибов рода *Candida* требует дальнейшего изучения ввиду пограничного характера выявленных различий.

УСТАНОВЛЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НИЗКОАФФИННОГО МЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА Ni^{2+}, Zn^{2+} И Cd^{2+} В КОРНЯХ *ARABIDOPSIS THALIANA L.*

С. А. Кошель, С. Ю. Зверева, В. Д. Котович, П. В. Гриусевич

Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В последние годы регистрируется значительное увеличение загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами, такими как Ni^{2+}, Zn^{2+} и Cd^{2+}, представляющими серьезную угрозу для растений и трофических цепей. Поступление данных металлов в клетки корня высших растений может осуществляться через высокоаффинные транспортеры, то есть активно, а также, вероятно, пассивно, по электрохимическому градиенту, предположительно через неселективные катионные каналы (НКК). Прямое электрофизиологическое доказательство участия НКК в транспорте указанных металлов в настоящее время отсутствует.

Целью работы было установление механизмов низкоаффинного мембранного транспорта Ni^{2+}, Zn^{2+} и Cd^{2+} в клетках корня *A. thaliana*.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 7–12-дневных проростках *A. thaliana* экотипа Columbia, выращиваемых в стандартизированных условиях. Протопласты из клеток корня получали ферментативным способом с использованием целлюлазы, целлюлизина, пектолиазы. Регистрация токов ионов осуществлялась с использованием техники локальной фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка».

Результаты. В контрольных условиях, необходимых для формирования стабильной гигаомной изоляции (20 мМ Ca^{2+}, 0,1 мМ Na^{+} в наружном растворе), при гиперполяризации мембраны был зарегистрирован внутрь-направленный Ca^{2+}-ток. Замещение ионов кальция в наружном растворе на 50 мМ Ni^{2+}, Zn^{2+} или Cd^{2+} приводило к достоверному снижению амплитуды входящего тока. Зарегистрированные токи характеризовались быстрой кинетикой активации и слабой потенциал-зависимостью, что соответствует свойствам НКК. Добавление к растворам металлов 0,3 мМ Gd^{3+} (блокатора НКК) вызывало практически полное подавление тока. Сходная тенденция была продемонстрирована для внутрь-направленной проводимости, обусловленной транспортом Ni^{2+}, Zn^{2+} или Cd^{2+}. Выявленные различия являлись статистически достоверными (тест ANOVA).

Заключение. Таким образом, впервые с помощью метода пэтч-кламп продемонстрировано, что Ni^{2+}, Zn^{2+} и Cd^{2+} способны проходить через плазматическую мембрану клеток корня *A. thaliana* через НКК. Полученные результаты подтверждают значимость НКК в механизмах транспорта потенциально токсичных ионов тяжелых металлов в растительных клетках, что важно для понимания физиологических основ стрессового ответа растений на загрязнение почв тяжелыми металлами.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ № Б26МВ-018.

КАТАБОЛИЗМ КОРИЧНОЙ И БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТ РИЗОСФЕРНЫМ ШТАММОМ *ACHROMOBACTER INSOLITUS* LCU2

Е. В. Крючкова, Г. Л. Бурыгин, В. С. Гринёв
Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов
Саратовского научного центра Российской академии наук,
г. Саратов, Российская Федерация

Актуальность. Моноциклические ароматические соединения занимают второе место по распространению в природе после углеводородов. Некоторые из них опасны для здоровья человека и окружающей среды, многие обладают высокой биологической активностью. Но почти все они разлагаются микроорганизмами, использующими широкий набор ферментных систем, позволяющих деароматизировать и деградировать химически инертное стабильное бензольное кольцо. Три основных принципа бактериального окисления моноароматических соединений описаны на сегодняшний день: аэробный, анаэробный и гибридный (КоА-зависимый) пути.

Цель. Изучить некоторые особенности аэробной утилизации коричной и бензойной кислот, а также их производных штаммом *Achromobacter insolitus* LCu2 и предсказать биохимические пути деградации с помощью геномного анализа.

Материалы и методы исследования. Бактерии выращивали на коричной или бензойной кислотах или их производных, добавленных в среду в качестве единственного источника углерода (0,5 г/л). Возможную трансформацию ароматического субстрата выявляли методом УФ-спектрометрии на спектрофотометре «Specord 250». Остаточное содержание фенольных кислот в супернатантах определяли методом ВЭЖХ на хроматографе «Dionex UltiMate 3000» с колонкой C18 и УФ-детектором, при 240 нм. С привлечением геномного анализа были сконструированы предположительные биохимические пути деградации коричной и бензойной кислот штаммом *A. insolitus* LCu2. В качестве референсных использовали диоксигенолитический путь, описанный для *E. coli* K-12 в KEGG и подтверждённый экспериментально, а также гибридный аэробный путь деградации бензоата через интермедиат – бензоил-КоА.

Результаты. Исследуемый штамм *A. insolitus* LCu2 утилизировал коричную (убыль 53 %) и бензойную (убыль 50 %) кислоты, а также их метокси- и гидроксипроизводные: ванилиновую, феруловую, салициловую, гентизиновую кислоты (убыль до 90 %). Выявлено два генных кластера *hca* и *mhp*, отвечающих за дигидроксилирование фенильного кольца коричной кислоты (*hca*A1A2CDB) и его последующее расщепление до продуктов центрального метаболизма (*mhp*ACDE). В случае с бензойной кислотой обнаружен кластер генов, кодирующий гибридный бензоил-КоА путь, включающий образование тиоэфира бензоат-КоА под действием лигазы (*bzd*A), с последующим расщеплением кольца при участии *box*ABC генов.

Заключение. Результаты свидетельствуют о наличии у бактериального штамма различных метаболических стратегий катаболизма ароматических соединений.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ТОКСИНОВ МУХОМОРА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

В. С. Кульбацкий, Е. Н. Походня, Ю. Г. Походня
Национальная антидопинговая лаборатория,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Грибы рода мухоморов (лат. *Amanita*) обладают большой опасностью, так как содержат в плодовых телах токсичные и психоактивные вещества, способные вызвать у человека состояние измененного сознания. В связи с этим «микродозинг» таких грибов с каждым годом набирает популярность. Отсутствие нормативных документов, регламентирующих требования к контролю качества выпускаемой продукции растительного происхождения, и легкодоступность на онлайн-площадках «биологически активных добавок», содержащих части плодового тела мухомора, требуют высокой бдительности и незамедлительной реакции от сотрудников учреждений здравоохранения при оказании медицинской помощи.

Цель. Разработать методику качественного определения мускарина, мусцимола, иботеновой кислоты в биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии высокого разрешения. В целях диагностики состояний, вызванных потреблением продукции содержащей мухоморы.

Материалы и методы исследования. Для разработки методики качественного определения основных токсинов мухомора в биологических жидкостях человека использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии. В качестве пробоподготовки был выбран метод разбавления («*dilute-and-shoot*»). Испытуемые образцы разбавлялись раствором подвижной фазы. Образцы цельной крови дополнительно проходили процедуру осаждения белков ацетонитрилом. Хромато-масс-спектрометрический анализ образцов проводили на жидкостном хроматографе Dionex Ultimate 3000 с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения типа квадруполь – орбитальная ловушка Q Exactive Plus («Thermo Fisher Scientific», США). Хроматографическое разделение проводилось на обращенно-фазной колонке ZORBAX SB-CN (150×4,6 мм) с размером зернения 5,0 мкм (Agilent Technologies, США). Ионизация проводилась в положительном режиме, сканирование – в режиме полного сканирования ионов (Full MS), подтверждение анализируемых компонентов – в режиме мониторинга параллельных реакций (PRM).

Результаты. Разработана и внедрена в практику Национальной антидопинговой лаборатории методика качественного определения мускарина, мусцимола, иботеновой кислоты в биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии высокого разрешения.

Заключение. Данная методика обладает высокой чувствительностью и селективностью и гарантирует выполнение пробоподготовки в кратчайшие сроки с низким расходом реактивов и материалов, что позволяет своевременно предоставить результат лечащим врачам.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК: ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МЕЛАНОМЫ

Е. З. Лапкина, Е. А. Деревянкин, А. А. Герасимова, Т. Г. Рукша

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Российская Федерация

Актуальность. Одной из проблем онкологии является фенотипическая пластичность опухолевых клеток, позволяющая им переходить в дормантное состояние и избегать терапии. В роли эпигенетических регуляторов могут выступать микроРНК и антисмысловые олигонуклеотиды. С онкосупрессорной функцией в развитии меланомы кожи связывают высокие уровни miR-204-5p в опухолевых клетках. В условиях гипоксии может включаться сигнальный каскад TGF-β, потенциально меняя фенотип опухолевых клеток.

Цель. Изучение жизнеспособности клеток меланомы линии B16 при воздействии эпигенетических регуляторов микроРНК miR-204-5p и антисмысловых нуклеотидов TGF-β.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на клетках меланомы линии B16. Трансфекцию миметика miR-204-5p (40 пмоль/мкл) (ДНК-синтез, Москва, Россия) осуществляли в липосомном трансфектанте GenJect. Моделирование гипоксических условий проводилось путем инкубации клеток в специализированной гипоксической камере HypoxyLab™ (Oxford Optronix, Оксфорд, Великобритания). Для направленного подавления экспрессии гена TGF-β2 был использован трабедерсен (Antisense Pharma GmbH, Мюнхен, Германия), в роли негативного контроля были применены скремблированные олигонуклеотиды (SCR) (ДНК-синтез, Москва, Россия). Оценка экспрессии гена TGF-β2 выполнялась методом ПЦР в реальном времени. Жизнеспособность клеток оценивали методом МТТ, апоптоз методом проточной цитометрии.

Результаты. Нами было установлено, что при трансфекции миметика miR-204-5p в течение 48 часов в клетки меланомы B16 снижается жизнеспособность клеток меланомы в 3,32 раза через 96 часов после трансфекции в сравнении с негативным контролем. В условиях гипоксии жизнеспособность клеток меланомы через 24 часа снижается в 1,38 раза, а через 72 часа – в 2,52 раза (p = 0,0495). Гипоксия индуцирует повышение доли клеток меланомы в позднем апоптозе и некрозе в 3,52 раза, снижая долю живых клеток с 98,7 % до 95,2 % (p = 0,0495). Трансфекция миметика miR-204-5p приводила к увеличению доли клеток в состоянии раннего апоптоза в 2,59 раза и доли некротизированных клеток более чем в 3 раза (p = 0,0495). Эффективность трансфекции miR-204-5p подтвердили по экспрессии генов-мишеней: *SIRT1* снизился на 12,8 % (p = 0,0495), а *BCL2* – на 29,3 % (p = 0,0495). Уровень экспрессии *TGF-β2* прогрессивно нарастал к 12 часам гипоксии в 1,84 раза (p = 0,0495), отмечена тенденция к снижению уровня экспрессии *TGF*-β2 при его нокдауне с помощью трабедерсена (80 нМ) с 0,0389 отн.ед до 0,021 отн.ед.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что эффективная терапия резистентных форм меланомы должна быть направлена не только на элиминацию пролиферирующих клеток, но и на подавление механизмов фенотипической пластичности.

Исследование выполнено поддержке Российского научного фонда (№ 25-15-20017), Красноярского краевого фонда науки (Соглашение № 55 от 7 апреля 2025 г.).

ИНДУКЦИЯ СИНТЕЗА ЛИПАЗЫ *YARROWIA LIPOLYTICA*

О. Д. Левчук [1], И. О. Тамкович [1], А. А. Неверко [2], Л. И. Сапунова [1]

*[1]Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь*

*[2]Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Липаза (E.C.3.1.1.3) – фермент класса гидролаз, катализирующий гидролиз триацилглицеридов с образованием жирных кислот и глицерина. Спектр применения фермента достаточно широк – от пищевой и фармацевтической промышленности до производства биотоплива и очистки окружающей среды.

Наиболее перспективные продуцентами липолитических ферментов являются дрожжи рода *Yarrowia*. Синтезируемые ими липазы субстрат-специфичны и стабильны в широком диапазоне физико-химических условий катализа. Существенным преимуществом данных микроорганизмов является внеклеточная локализация фермента, что облегчает его выделение и очистку, способствуя снижению производственных затрат.

Учитывая возрастающие потребности в данном ферменте, актуальным является повышение продуктивности природного штамма *Yarrowia lipolytica* – продуцента липазы.

Цель. Подбор индукторов, обеспечивающих повышение уровня синтеза липазы *Y. lipolytica*.

Материалы и методы исследования. Дрожжи культивировали в питательной среде следующего состава (%): глюкоза – 0,5; пептон – 2; дрожжевой экстракт – 0,5. В качестве индукторов синтеза липазы использовали подсолнечное масло, оливковое масло и глицерин в концентрации 0,5 об.%. Жирнокислотный профиль подсолнечного масла представлен преимущественно линолевой (46–62 %) и олеиновой (24–40 %) кислотами; оливкового масла – мононенасыщенной олеиновой кислотой (до 74–85 %). Глицерин является продуктом гидролиза липазой жиросодержащих субстратов.

Результаты. Добавление исследуемых индукторов в питательную среду усиливало синтеза липазы *Y. lipolytica*. Максимальный уровень продукции фермента исследуемого штамма детектировали через 24–28 ч после индукции. Добавление 0,5 об.% подсолнечного масла способствовало увеличению синтеза липазы в 2,3 раза по отношению к контролю, оливкового масла – в 2,5 раза, глицерина – в 1,7 раза.

Заключение. Установлено, что гидрофобные субстраты (оливковое и подсолнечное масло) в исследуемых концентрациях являются эффективными индукторами синтеза внеклеточной липазы *Y. lipolytica*, обеспечивая 2,3–2,5-кратное его увеличение, глицерин – в 1,7 раза по сравнению с контролем. Максимальная продукция липазы достигается в течение 24–28 ч после индукции, что соответствует переходу культуры в стационарную фазу роста. Полученные данные обосновывают использование растительных масел в качестве экономически целесообразных индукторов для промышленного получения липазы с использованием исследуемого штамма дрожжей.

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗ ПОСРЕДСТВОМ ХОЛЕСТЕРОЛ СВЯЗЫВАЮЩИХ САЙТОВ

А. В. Литвинчук, Н. С. Мышковец
Гомельский государственный медицинский университет,
г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Аденилатциклазы (АЦ 1-10) представляют собой семейство ферментов, которые катализируют превращение АТФ в цАМФ с широким спектром физиологических функций, и нарушение их активности играет ключевую роль в развитии патологий. Приоритетным направлением современной фармакологии является создание изоформ-селективных модуляторов этого фермента.

Целью исследования был поиск возможной прямой модуляции аденилатциклаз через специальные холестерол узнаваемые аминокислотные последовательности CARC и CRAC (cholesterol recognition/amino acid consensus) которые были определены структурным анализом как мотивы (K/R)-X_{1-5}-(Y/F)-X_{1-5}-(L/V) от N-конца к С-концу (Baier et al., 2011).

Материалы и методы исследования. В нашем исследовании мы провели комплексный анализ *in silico*, включая множественное выравнивание последовательностей (MSA), прогнозирование сайтов связывания, моделирование структуры AlphaFold2 и молекулярный докинг. Выполнен анализ активности мутантных изоформ АЦ7.

Результаты. Проведенный анализ позволил выявить специфичные участки связывания холестерола характерные для АЦ2, АЦ4 и АЦ7 группы, которых нет у других изоформ АЦ. (R. Jaroušek, Litvinchuk et al., 2025). Учитывая особенности структуры холестерина, проведено исследование по связыванию двух эндогенных его производных – гидрокортизона и 25-гидроксихолестерина, а также синтетического аналога дексаметазона. Выполненный анализ *in silico*, показал, что гидрокортизон, дексаметазон и 25-гидроксихолестерин могут взаимодействовать с CARC/CRAC мотивами, которые оказались расположенными вблизи сайта связывания форсколина. Ранее было установлено (Zhang G, 1997), что сайт связывания форсколина идентичен в трехмерных структурах мембранных АЦ (АЦ1-АЦ8 изоформ) и представляет собой гидрофобный карман, находящийся на стыке двух каталитических доменов. Таким образом, можно говорить об истинном внутриклеточном механизме регуляции аденилатциклаз. Форсколин являясь экзогенным активатором, имитирует действие эндогенных регуляторов, взаимодействуя с высококонсервативным участком фермента в непосредственной близости от мотивов, связывающих холестерол. Это указывает на то, что в естественных условиях активность АЦ может регулироваться холестерином и/или его производными, что влияет на конформацию каталитических доменов фермента. Для подтверждения выдвинутого предположения мы получили мутантные белки АЦ7 (L326G, I933G) и (D393G, V394G), в которых изменены аминокислоты, отвечающие за образование водородных связей в сайте связывания форсколина, а также эти аминокислоты входят в сайты для связывания холестерола.

Заключение. Результаты измерения активности *in vitro* этих мутантов доказывают связывание холестерола с АЦ7 и подтверждают данные полученные *in silico.* Мы полагаем, что дальнейшее углублённое изучение структурных особенностей изоформ АЦ будет способствовать разработке высокоселективных терапевтических средств.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА КАПИЛЛЯРАМИ ЛИГАНДИЗОВАННОГО ПОЛИСУЛЬФОНА РАЗЛИЧНОЙ МОДИФИКАЦИИ

Д. А. Макаревич[1], Т. В. Рябцева[1], Г. А. Лобачева[2], Д. Д. Дусь[2], А. К. Королик[2]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь;

[2]Научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Эндотоксемия является ключевым звеном патогенеза септического шока и полиорганной недостаточности. Высокая смертность при тяжулом сепсисе (40–60 %) обусловливает необходимость разработки эффективных методов элиминации эндотоксина из крови, перспективным из которых является применение полисульфонных мембран, иммобилизованных полимиксином В.

Цель. Провести сравнительную оценку эндотоксин-связывающей способности капилляров лигандизованного полисульфона различной модификации в экспериментах *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные образцы иммобилизованного полисульфона в колонках двух типоразмеров с массой сорбента 1 г и 14 г, использовали модельные растворы ЛПС E. coli: 90, 180, 270 и 360 EU/мл. Концентрацию ЛПС определяли хромогенным набором «BIOENDO™ EC» по конечной точке с Лал реактивом. Перфузию проводили со скоростью 50±10 мл/мин в течение 60 мин.

Результаты. Установлено, что лигандизованный полисульфон в колонках, содержащих 1 г сорбента, обеспечивает сорбцию до 25±3 нг ЛПС. Колонки, содержащие 14 г сорбента, демонстрируют удаление 83,3 % эндотоксина при концентрации ЛПС в модельном растворе 360 EU/мл, характерной для тяжёлого сепсиса. Модифицированные капилляры обеспечивают стабильность потока при скорости перфузии 40–60 мл/мин и предотвращают избыточные потери белка. Полисульфон с лигандом полимиксин В показывает наилучшую сорбцию в растворах с высокой концентрацией ЛПС, при этом экстраполяция изотермы Ленгмюра дает значения от 25 нг/г сорбента. Использование колонки, содержащей 14 г полисульфона, позволит достичь удаления из модельного раствора 50–100 нг ЛПС, что сопоставимо с эффективностью существующих сорбентов.

Заключение. Экспериментально подтверждена эффективность связывания ЛПС капиллярами иммобилизованного полисульфона различных модификаций, сопоставимая с показателями существующих сорбентов Альтеко, Токсипак. Полученные результаты обосновывают конструктивные параметры и условия использования отечественного гемосорбента для последующих клинических испытаний при инфекционно-токсическом шоке.

ВЛИЯНИЕ НОРТРИПТИЛИНА НА ДОЛЮ CD4+ ЛИМФОЦИТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В, У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В УСЛОВИЯХ СТИМУЛИРОВАННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Т. В. Миронова, А. Д. Таганович, Т. С. Колесникова, Е. М. Назаренко, А. Г. Кадушкин

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Для лечения аллергического ринита (АР) применяются топические глюкокортикостероиды (ГКС). Поскольку не все пациенты одинаково восприимчивы к ГКС, ведется поиск путей повышения чувствительности к этой группе препаратов. Антидепрессант нортриптилин в ряде исследований оказался способен усиливать действие ГКС, однако механизм его потенциирующего действия остается малоизученным. Глюкокортикоидный рецептор (ГКР) имеет изоформу β, которая, являясь транскрипционно неактивной, может выступать в качестве эндогенного ингибитора действия глюкокортикоидов, определяя чувствительность тканей к ним.

Цель. Изучить влияние нортриптилина на изменение доли CD4+ лимфоцитов крови пациентов с АР, содержащих ГКР β.

Материалы и методы исследования. Мононуклеарные клетки крови четырёх пациентов с АР (18–19 лет) инкубировали в присутствии мометазона, нортриптилина или их комбинации в течение одного часа в CO_2-инкубаторе, затем вносили рекомбинантные белки-активаторы для стимуляции иммунных ответов (ИО) 1-го, 2-го или 17-го типов. По истечении 3 суток методом проточной цитометрии определяли процент CD4+ клеток, содержащих ГКРβ. Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc методами непараметрической статистики. Для оценки статистической достоверности различий использовался критерий Фридмана ($p \leq 0{,}05$).

Результаты. Мометазон снижает относительное количество CD4+ клеток, экспрессирующих ГКРβ, при ИО 1-го, 2-го и 17-го типов (на 61 %, на 73 % и на 55 % соответственно). Нортриптилин также снижает долю клеток с ГКРβ при активации всех типов ИО (на 73% для ИО 1-го типа, на 79 % для ИО 2-го типа и на 55 % для ИО 17-го типа). Комбинация мометазона и нортриптилина снижает долю клеток, экспрессирующих ГКРβ, в большей степени, чем один мометазон (на 85 % для ИО 1-го и 2-го типа, на 65 % для ИО 17-го типа).

Заключение. Нортриптилин усиливает действие ГКС в CD4+ лимфоцитах у пациентов с АР за счет снижения экспрессии ГКРβ.

АССОЦИАЦИЯ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА И БИОСИНТЕЗА КОФЕРМЕНТА А КАК МЕХАНИЗМ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. Г. Мойсеёнок[1], В. А. Гуринович[1], И. Н. Катковская[1], Н. П. Канунникова[1], С. Г. Азизбекян[2]

[1]Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

[2]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Актуально. В связи с ростом числа патогенных факторов, формирования рисков цереброваскулярной патологии на фоне старения населения и несбалансированного питания, приводящих к развитию фатальной патологии и ее критических осложнений, актуализируются подходы к профилактике нарушений метаболического гомеостаза. В области профилактики нейродегенеративной патологии приоритетное значение приобретают концепции нейропротекции, таргетированные на систему кофермента ацетилирования (КоА), важнейшего фактора и регулятора метаболизма и функционирования генома, тесно связанного с доступностью незаменимых факторов питания, таких как пантотеновая кислота и незаменимые аминокислоты (А. Г. Мойсеёнок, Н. П. Канунникова, 2023). Ассоциация системы КоА с антиоксидантным потенциалом клеток не вызывает сомнений (Н. П. Канунникова, А. Г. Мойсеёнок, 2025; D. Zhang et al., 2026).

Целью проведенной работы стало изучение возможности модуляции системы глутатиона (ключевого антиоксиданта) при остром ишемическом повреждении и нитрозильно-окислительном стрессе, биосинтетическими прекурсорами КоА (пантенол, ПЛ), сукцинил-КоА (ПЛ+сукцинат аммония, (СА) и композициями ПЛ с нанокомплексом эссенциальных микроэлементов (Fe+Se+Zn, НК), а также НК и лактоферрина (ЛФ).

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 60 крысах-самцах линии Wistar CRL(WI) WUBR, отдельные группы которых были подвергнуты перевязке общих сонных артерий и получали 3-кратно внутрибрюшинно (за 2 дня, за 1 день и за 40–50 мин до перевязки артерий) препараты ПЛ (200 мг/кг), рекомбинантный ЛФ (100 мг/кг), НК производства НТООО «АКТЕХ» в дозе 1 мг/кг и композицию ПЛ+СА (в дозе 200 мг/кг). По завершению эксперимента в гиппокампе и печени животных исследованы фракции глутатиона (GSH и GSSG) с использованием метода ВЭЖХ (F. Nuhu, 2020), активность глутатионредуктазы (GR), глутатионтрансферазы (GST), глутатионпероксидазы (GPx), а также содержание глутатионилированных белков (PSSG) (Н. П. Канунникова и соавт., 2023). Статистическая обработка данных проводилась методом дисперсионного анализа в среде GraphPad Prism 6.0.

Результаты. В печени животных с церебральной ишемией выявлена тенденция к падению уровня GSH, GSH+GSSG и увеличение концентрации GSSG. Профилактическое назначение ПЛ, композиций ПЛ+НК и, в особенности, ЛФ+НК сопровождалось увеличением данных показателей выше контрольных значений. Эффект композиции ПЛ+СА оказался менее выраженным. Сниженный в результате ишемии редокс-потенциал системы глутатиона восстанавливался всеми использованными протекторами. Уменьшенное в результате ишемии содержание PSSG в печени нормализовалось во всех «протекторных» группах, равно как и сниженная активность GR, GT и GPx. Активность последнего фермента в группах с введением НК возрастала на 22 % выше контрольного уровня.

В гиппокампе при ишемии мозга падение уровня GSH и GSH+GSSG оказалось более, чем 2-кратным, что полностью предупреждалось введением ПЛ и, в меньшей мере, композициями ПЛ и ЛФ с НК. Эффект композиции ПЛ+СА был идентичен с таковым в группе с введением с ПЛ, за

исключением показателя GSSG, который возрастал 3-х кратно относительно группы здоровых животных. При профилактическом назначении протекторов содержание PSSG в гиппокампе ишемизированных животных сохранялось на контрольном уровне, практически полностью сохранялась активность GR и GP, что коррелировало с изменением редокс-потенциала системы глутатиона в данной нейроструктуре. Увеличение активности GT в гиппокампе ишемизированных животных также предупреждалось протекторами, включая ПЛ+СА. Однако, исключением стало соотношение GSH/GSSG в группе животных, получивших комплекс ПЛ+СА, которое оказалось чрезвычайно низким.

Заключение. Полученные результаты указывают на высокую чувствительность системы глутатиона к ишемическому повреждению ЦНС, приобретающему системный характер и требующих, с точки зрения нейропротекции, эффективного метаболического подхода, включающего и чрезвычайную активацию биосинтеза КоА. В условиях данного моделирования не проявляется потенцирование эффекта ПЛ, а его сочетание с СА приобретает, скорее, конкурирующий характер и не проявляется в условиях острого эксперимента, однако эффекты композиции ЛФ+НК, особенно в плане стимуляции фонда глутатиона в печени заслуживают дальнейшей детализации и углубленного исследования, демонстрируя роль системной адаптации металлопротеома к факторам ишемического повреждения ЦНС. Несомненно, использование ПЛ, как инициатора биосинтеза КоА, является патогенетическим средством комплексной противоишемической и нейропротекторной защиты.

ПОПУЛЯЦИЯ *ENTAMOEBA GINGIVALIS* ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ

Л. А. Морозова, С. В. Савельев

Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова Российской академии наук, г. Фрязино, Российская Федерация

Актуальность. Важным направлением изучения воздействия электромагнитных полей (ЭМП) на организм человека является постановка модельных экспериментов с целью изучения изменения функционального состояния (ФС) человека под действием полей различной интенсивности. Постановка модельных экспериментов при воздействии ЭМП на популяцию простейших микроорганизмов находится в рамках решения этой задачи.

Цель. Провести сравнительные модельные эксперименты по определению биофизического отклика в системе «вода – амебы *Entamoeba gingivalis*» при действии сантиметрового (2,1 ГГц) и миллиметрового (42,25 ГГц) электромагнитного излучения и значениях pH воды 5,8 и 7,1.

Материалы и методы исследования. Разработанная методика эксперимента базировалась на возможности фиксации отклика системы «вода – популяция простейших» в виде изменения параметров водной среды при внешнем воздействии ЭМП. Популяция амебы *Entamoeba gingivalis* подготавливалась в соответствии со стандартным протоколом. Значения pH водной среды обитания популяций *Entamoeba gingivalis* были равными 5,8 и 7,1. Длительность воздействия во всех экспериментах составляла 90 секунд. Кювета с водой использовалась в качестве плеча мостовой схемы Вина–Робинсона. Значения постоянных сопротивлений равнялись 10 кОм, значение переменного сопротивления составляло 15 кОм.

Результаты. Изменение сопротивления водной среды в кювете приводило к возникновению напряжения разбаланса мостовой схемы, которое преобразовывалось усилителем и регистрирова-

лось на графопостроителе, осуществлявшего графическую фиксацию изменения напряжения при однократной длительности развертки графопостроителя в течение 70 мин. Значение постоянной времени измерительной цепи составляло 5 секунд, что при чувствительности установки $5 \cdot 10^{-2}$ %/см позволяло регистрировать процессы только достаточно большой длительности.

Заключение. Результаты настоящей работы, являющейся модельным исследованием воздействия ЭМП на биологические объекты, могут быть использованы при сравнительной оценке воздействия электромагнитных полей диапазонов сотовой связи, включая 5G, на организм человека.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИРЭ им. В. А. Котельникова РАН.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ NMDA РЕЦЕПТОРОВ ПОСРЕДСТВОМ МЕМАНТИНА, ПРИВОДИТ К RGS2-ОПОСРЕДОВАННОМУ УМЕНЬШЕНИЮ ВОЗБУЖДЕНИЯ НЕЙРОНОВ МИНДАЛИНЫ И СНИЖЕНИЮ ТРЕВОЖНОСТИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ CD-1

Л. Д. Мосина, А. Н. Шуваев

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Российская Федерация

Актуальность: Мемантин, неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, применяется при нейродегенеративных заболеваниях, однако его влияние на эмоциональную сферу остается малоизученным. Исследования на мышах с моделью спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа (СЦА1) показывают, что повышенная тревожность у животных с мутацией в гене ATXN1 может быть связана с патологией структур, отличных от мозжечка в условиях эксайтотоксичности и перераздражения глутаматэргических рецепторов, в то время как изолированная патология клеток Пуркинье, напротив, снижает тревожность (Ascher et al., 2021). Эти данные подчеркивают важность изучения роли глутаматергической системы в ключевых центрах тревоги, таких как миндалина. Ген RGS2 (регулятор G-белковой сигнализации) является кандидатом, ассоциированным с тревожными расстройствами, и его экспрессия может модулироваться работой NMDA-рецепторов.

Цель. Оценить влияние хронического перорального введения мемантина на тревожное поведение, уровень мРНК гена RGS2 в гиппокампе и миндалине, а также на возбудимость нейронов базолатерального комплекса миндалины (BLA) у интактных мышей линии CD-1.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 24 половозрелых мышах CD-1. Экспериментальная группа (n = 12) получала мемантин с питьевой водой (0,35 мг/кг/сутки) в течение 9 недель; контрольная (n = 12) – воду. Поведение оценивали в тестах «Открытое поле» (ОП) и «Темно-светлая камера» (ТСК). Уровень мРНК RGS2 в гиппокампе и миндалине определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Возбудимость BLA оценивали по параметрам полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП).

Результаты. Мыши, получавшие мемантин, демонстрировали анксиолитический эффект. В ОП увеличились общая пройденная дистанция (31,96±1,56 м против 22,85±1,52 м в контроле; $p < 0{,}001$) и дистанция в центре (0,97±0,13 м против 0,565±0,06 м; $p = 0{,}011$). В ТСК мыши опытной группы проводили больше времени в светлой зоне (256,37±12,38 с против 207,95±13,67 с; $p = 0{,}015$). При анализе экспрессии выявлено статистически значимое повышение уровня мРНК RGS2 в миндалевидном теле мышей, получавших мемантин (49,49±9,63 у.е. против 1,997±0,95 у.е. в контроле;

p = 0,0016). В гиппокампе значимых изменений экспрессии RGS2 не обнаружено. Электрофизиологическое исследование BLA выявило снижение возбудимости: уменьшение наклона фазы роста пВПСП (slope: 0,06±0,01 мВ/мс против 0,15±0,03 мВ/мс; p = 0,01), что указывает на ослабление синаптической передачи.

Заключение. Хронический прием мемантина оказывает анксиолитическое действие у интактных мышей CD-1. Выявленное повышение экспрессии RGS2 в миндалине и сопутствующее снижение возбудимости нейронов BLA указывают на возможный молекулярный механизм реализации противотревожного эффекта через торможение GPCR-сигнализации. Полученные данные уточняют роль глутаматергической регуляции в немоторных проявлениях при нейродегенеративной патологии и дополняют существующие представления о функции NMDA-рецепторов в анксиолитическом поведении в норме.

Работа поддержана грантом РНФ/ККФН №25-15-20029.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНОВ Cd^{2+} НА РОСТОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ КОРНЯ *ARABIDOPSIS THALIANA*

А. О. Муравицкая, В. П. Хило, М. И. Алексеева, П. В. Гриусевич

Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами (свинец, кадмий, никель, цинк, медь и др.) является одной из наиболее актуальных проблем в современном мире. Возможность накопления данных химических элементов представляет собой угрозу для растительных организмов, в том числе сельскохозяйственных культур. Поэтому в настоящее время активно ведется исследовательская работа, посвященная изучению механизмов устойчивости растений к воздействию тяжелых металлов. Известно, что поступление тяжелых металлов в клетки растений может быть связано с активностью неселективных катионных каналов, активируемых циклическими нуклеотидами (CNGC). **Целью** настоящей работы является изучение роли неселективного катионного канала AtCNGC14 в устойчивости растений к воздействию ионов Cd^{2+}. Данный катионный канал вовлечен в процессы развития корневой системы, однако на данный момент отсутствуют сведения о его участии в трансдукции сигналов при воздействии стрессовых факторов.

Материалы и методы исследования. С использованием метода культивирования растений в вертикальной культуре на гелевой среде, а также техники ростового теста с заменой среды было проанализировано влияние Cd^{2+} в диапазоне концентраций 0,01–1 ммоль/л на прирост главного корня и его архитектуру у *Arabidopsis thaliana* экотипа Col-0 и линии *cngc14-2*. Воздействие Cd^{2+} в концентрациях 0,1–1 ммоль/л приводило к угнетению роста главного корня *A. thaliana* дикого типа на 17,2–72,4 % и нокаута по гену *CNGC14* на 14,5–23,4 %.

Результаты. Мутантная линия продемонстрировала меньшую чувствительность к Cd^{2+}, что выражалось в более слабом изменении длины главного корня при воздействии данного тяжелого металла по сравнению с контролем. При анализе изменения архитектуры корня также была выявлена большая восприимчивость *A. thaliana* экотипа Col-0 к Cd^{2+}, причем наиболее чувствительной к данному воздействию оказалась зона роста растяжением корня. В то же время изменения в параметрах архитектуры корня линии *cngc14-2* были незначительны либо отсутствовали, что говорит о меньшей токсичности кадмия в отношении данных растений.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что катионный канал *AtCNGC14* вовлечен в процессы транспорта Cd^{2+}, о чем свидетельствует повышенная устойчивость мутанта *cngc14-2* к данному тяжелому металлу.

Исследование выполнялось в рамках гранта Министерства образования Республики Беларусь на выполнение научно-исследовательских работ докторантов, аспирантов, соискателей и студентов на 2026 г. по теме: «Роль каналов CNGCs в устойчивости растений *Arabidopsis thaliana* к воздействию тяжелых металлов».

ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ОСНОВНЫХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ В ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ИНТАКТНЫХ КРЫС

Н. С. Мышковец, О. С. Логвинович, А. В. Литвинчук, Л. Н. Алексейко
Гомельсктий государственный медицинский университет,
г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Тонкий кишечник относится к аэробным тканям, характеризуется высокой скоростью метаболических процессов, требующих значительных затрат энергии. Большое значение для функциональной активности кишечника имеет непрерывное обновление эпителия, поддерживающее гомеостаз ткани. В процессе миграции от крипты к ворсинке изменяется и энергетический метаболизм клеток: от преобладания гликолиза к митохондриальному окислению. Энергетическое обеспечение клеток кишечника возможно за счет эндогенных субстратов и экзогенных метаболитов, которые поступают в просвет с пищей, а также синтезируются микробиомом. В частности, в литературе показано, что в дистальном отделе тонкого кишечника жизнедеятельность микробиоты является источником полиаминов.

Цель. оценить вклад основных дыхательных субстратов в энергетику ткани тонкого кишечника интактных крыс.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные животные: 4-месячные крысы самцы (n = 56), которые выводились из эксперимента мгновенной декапитацией. Отрезки двенадцатиперстной кишки изолировали, промывали, выворачивали наизнанку и помещали в охлажденный раствор Хэнка. Методом полярографии измеряли интенсивность потребления кислорода тканью, применяя амитал – ингибитор 1 комплекса дыхательной цепи (ДЦ) и малонат – конкурентный ингибитор сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Оценку соотношения основных субстратов митохондриального окисления осуществляли, рассчитывая показатели амиталрезистентного дыхания (АРД) и малонатрезистентного дыхания (МРД): АРД = Vам/Vэнд; МРД = Vмал/Vам.

Результаты. Показан высокий уровень аэробного метаболизма ткани тонкого кишечника интактных крыс, скорость дыхания на эндогенных субстратах составила 9,44 [7,21;12,87] нмоль O_2/мин×мг белка. При внесении в ячейку ингибиторов наблюдали последовательное снижение интенсивности потребления кислорода: Vам = 9,01 [3,39;11,6], а Vмал = 8,30 [5,63;10,80] O_2/мин×мг белка. Показатель АРД составил 0,85 [0,77;0,96], т. е. вклад в аэробную энергетику тонкого кишечника различных NAD-зависимых субстратов составил около 15 %. Это указывает на значительную роль в работе митохондриальной ДЦ кишечной ткани флавопротеидзависимых субстратов (сукцината, жирных кислот, α-глицерофосфата). После применения малоната рассчитали величину МРД равную 0,79 [0,71;0,90].

Заключение. Таким образом, ингибиторный анализ I и II комплексов ДЦ митохондрий показал, что доля малонатрезистентного дыхания, т.е. вклад в энергетику ткани других флавопротеидзави-

симых субстратов, преимущественно жирных кислот, более 70 %. Поэтому перспективным является изучение данных метаболитов, в том числе и полиаминов, которые могут поддерживать энергетику кишечника, особенно в условиях стресса или воспаления.

АНТИСТРЕССОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТОВ БЕРЕЗОВОГО ГРИБА ЧАГИ (*INONOTUS OBLIQUES*)

Л. И. Надольник, В. Ч. Полубок, Т. А. Бородина, Е. Б. Белоновская, В. Л. Мороз, А. В. Туманов, И. А. Кузьмицкая, А. В. Романчук, В. В. Цитко, Н. В. Борох

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Применение березового гриба чаги (*Inonotus obliguus*) значительно расширяется, в связи с появление новых научных результатов относительно ее химического состава, а также биологических свойств.

Цель. Оценить антистрессорные свойства чаги в модели хронического эмоционального стресса у крыс.

Материалы и методы исследования. Эмоциональный стресс моделировали аудиогенным воздействием (30 минут ежедневно, 5 дней в неделю) на протяжении 4 недель. Водные и водно-спиртовые экстракты чаги были получены из трех слоев (наружного (А), среднего (Б) и внутреннего (В) образцов чаги, собранных в различных регионах Беларуси.

Результаты. Введение экстрактов *Inonotus obliguus* на фоне стресса проявлялось иммуномодулирующими свойствами, показано снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, повышенной при стрессе, а также уменьшение степень эозинофилии, отмечающейся при стрессе (в 1,44–1,66 раза, $p = 0{,}051$). Все тестируемые экстракты березового гриба снижали повышенное в крови крыс при стрессе содержание моноцитов (в 2,08–5,0 раза), – противовоспалительные свойства. Сниженное в крови при стрессе на 8,43 % ($p = 0{,}04$) содержание лимфоцитов, повышалось до уровня контрольных значений (73,17±4,26 %) при введении всех тестируемых экстрактов чаги в дозе 100 мг/кг. Антиоксидантная активность (АОА) экстрактов проявлялась повышением активности глутатионредуктазы в печени (на 31,7–56,8 % – экстракты А, Б, В) и больших полушариях мозга (на 11,1–27,4 %) по сравнению с группами стресс и контроль, но на этом фоне отмечено снижение активности глутатионтранферазы в печени (11,3–39,4 %). Введение экстрактов среднего слоя наиболее эффективно снижало уровень альдегидных продуктов ПОЛ в печени и мозге. Гипогликемические свойства проявляли водные экстракты слоя А и Б, введение которых на фоне стресса снижало уровень глюкозы в крови крыс на 18,4 % ($p = 0{,}03$) и 14,6 % ($p = 0{,}005$) по сравнению с контролем. Введение экстрактов слоя А и В повышало в гиппокампе крыс концентрацию нейротрофичекого фактора мозга (BDNF), на 9,62 % и 14,64 % по сравнению с группой стресс, что характеризует выраженный антистрессорный эффект данных экстрактов *Inonotus obliguus*.

Заключение. Антистрессорные свойства водных и водно-спиртовых экстрактов чаги при хроническом стрессе проявлялись влиянием на иммунологические, гематологические и биохимические показатели крови, активацией АО ферментов в тканях крыс, повышением в гиппокампе уровня BDNF, что представляет интерес для их применения при стрессе.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИННОГО СЕЛЕНСОДЕРЖАЩЕГО КОМПЛЕКСА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СТРЕССЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л. И. Надольник[1], В. Ч Полубок[1], О. И.Валентюкевич[2]

[1]Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

[2]Гродненский государственный аграрный университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Влияние стресса на функцию щитовидной железы (ЩЖ) получило достаточно большое количество подтверждений, механизмы влияния острого и хронического стресса важны для понимания его роли в дисфункции ЩЖ. Избыток глюкокортикоидов у человека ингибирует мРНК тиреотропин-релизинг гормона (ТРГ) в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, снижает выработку ТТГ и уменьшает периферическое превращение Т4 в Т3 за счет снижения активности процессов деиодирования (дейодиназы DI1, DI2) (Chatzitomaris A., 2017). Следовательно хронический стресс может рассматриваться, как значимый патогенетический механизм развития тиреоидный патологии, профилактика его влияния на ЩЖ представляется важной.

Цель. Оценить протекторные эффекты антиоксидантного комплекса, обогащенного селеном при хроническом эмоциональном стрессе у крыс.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на самках крыс, которые подвергались воздействию психоэмоционального (аудиогенного стресса) на протяжение 4 недель (по 20 мин ежедневно 5 дней в неделю). Антиоксидантный комплекс (АОК) вводился двум группам животных: подвергавшейся стрессу и контрольной. В ЩЖ крыс определялась концентрация йода, его белковосвязанной и свободной фракции каталитическим церий-арсенитным методом, оценивалась активность тиреоперовксидазы (ТПО), измерялся уровень тиреоидных гормонов в крови.

Результаты. Введение АОК (витамин С – 6,66 мг/100 г, витамин Е – 2,0 мг/100 г, витамин А – 0,40 мг/100 г, селенит натрия – 2,0 мкг/100 г) нормализовало содержание йода в ЩЖ крыс, повышенного при хроническом стрессе. Содержание различных фракций йода снижалось: Iобщ – на 32,37 %, Iбсвяз – на 27,83 %, Iсвоб – на 41,64 % по сравнению с группой стресс, не получавшей терапию. Можно отметить оптимизацию активности ТПО при стрессе на фоне введения АОК, что нормализует процессы органификации йода в тироцитах, показано повышение соотношения Iбсвяз/Iобщ на фоне снижения – Iсвоб/Iбсвяз. Введении АОК повышало сниженный при стрессе уровень белка в ЩЖ, оптимизировало тиреоидный статус контрольных животных, повышая уровни Т4 и Т3, соответственно, на 27,22 % и 19,33 %, но на фоне стресса этот эффект не отмечен.

Заключение. Введение АОК при хроническом стрессе нормализует метаболические изменения в ЩЖ, что предполагает возможным его использование как тиреопротекторного средство в условиях хронического стресса.

АНАЛИЗ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РЕГУЛОМОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е. А. Николайчик, Е. С. Колос, А. В. Дигрис, В. В. Скакун
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Депонированные в базах данных последовательности геномов за редким исключением не имеют аннотации регуляторных сигналов, т.е. не содержат информации об условиях активации/инактивации экспрессии генов, что осложняет. В настоящей работе выполнено сравнение различных подходов к идентификации разных типов регуляторных последовательностей в бактериальных последовательностях с **целью** получения максимально полного представления о бактериальном регуломе, облегчения и упрощения практического использования качественно аннотированных геномных последовательностей в прикладных и фундаментальных исследованиях.

Материалы и методы исследования. Использованы последовательности геномов *Pectobacterium versatile* 3-2 и *Bacillus safensis* 33.4 (коды доступа CP024842 и CP106652). Для идентификации и классификации транскрипционных факторов (ТФ), конструирования моделей операторов и промоторов, анализа регулонов применяли BacTFid и SigmoID, использующие КО-теги как критерий для корректного применения операторных/промоторных моделей. Источником моделей служили базы данных BacRegDB и RegPrecise.

Результаты. Идентифицированы 332 (*P. versatile*) и 277 (*B. safensis*) ТФ. Регуляторные мотивы удалось определить для 71 и 47 % ТФ соответственно, используя в качестве источников операторных/промоторных моделей BacRegDB, RegPrecise и наш программный конвейер. Более низкий процент успеха для *B. safensis* связан с менее полной идентификацией КО-тегов из-за недостатка структурной информации. Для половины остальных транскрипционных факторов удалось определить операторные мотивы и идентифицировать операторы с помощью алгоритма искусственного интеллекта pLLM-типа.

ТФ с выявленными регуляторными мотивами контролируют транскрипцию более 80 и 70 % генов исследованных штаммов, что позволяет объяснить изменения уровней экспрессии большинства генов в ответ на внешние или внутренние стимулы. В частности, благодаря полному анализу регулома *P. versatile* удалось выявить механизмы переключения экспрессии ключевых факторов вирулентности при переходе от ранней к поздней стадии развития бактериоза картофеля.

Анализ регуломов с использованием наших программных разработок общедоступен и универсально применим к любым бактериальным геномам.

Заключение. Накопленная информация о регуляторных последовательностях и использующие КО-теги алгоритмы их анализа (включая алгоритмы ИИ) уже позволяют выполнять достаточно полный анализ бактериальных регуломов и выявлять новые особенности регуляторных процессов.

Работа выполнена при поддержке министерства образования Республики Беларусь.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ ФОСФОПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦЕРИНА И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ДИПЕПТИДОВ ТРЕОНИНА

Е. М. Овсянникова[1], А. Д. Ермак[1], Е. Г. Рагойжа[2], И. Л. Юркова[2]

[1]Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

[2]Научно-исследовательский институт физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Свободнорадикальная фрагментация характерна для гидроксилсодержащих глицерофосфолипидов (фосфатидилинозит, кардиолипин и др.) и реализуется в их полярной части через образование α-гидроксилсодержащих углерод-центрированных радикалов, распад которых приводит к разрыву фосфоэфирной связи и образованию фосфатидной кислоты. α- и β-Глицерофосфаты также подвергаются фрагментации с разрывом фосфоэфирной связи и элиминированием неорганического фосфата. Треонин обладает способностью регулировать окислительный стресс, однако механизмы действия Тре и его производных изучены мало.

Цель. Изучить влияние линейного и циклического дипептидов Тре (Тре-Тре, цикло(ди(Тре))) на Fe^{2+}(Cu^{2+})-опосредованную фрагментацию глицерофосфата (ГФ), моделирующую процесс деструкции глицерофосфолипидов в гидрофильном фрагменте липидного бислоя.

Материалы и методы исследования. Процесс фрагментации оценивали по накоплению фосфат-аниона в водных растворах ГФ методом колориметрии. Радикалы $HO^{\cdot}$ генерировали редокс-системами Fe^{2+}(Cu^{2+})/H_2O_2. $HO^{\cdot}$-активность дипептидов (ДП) определяли методом флуоресцентных зондов.

Результаты. В присутствии Cu^{2+} Тре-Тре активирует фрагментацию ГФ при молярном соотношении ДП:Cu^{2+} 1:1 и ингибирует при ≥ 2:1. Fe^{2+}-опосредованную фрагментацию Тре-Тре активирует при ДП:Fe^{2+} от 10:1 до 20:1, в низких количествах действует нейтрально. Цикло(ди(Тре)) не оказывает выраженного про- и антиоксидантного эффекта. В присутствии Cu^{2+} Тре-Тре способен как повышать, так и снижать уровень радикалов $HO^{\cdot}$, что определяется соотношением ДП:M^{n+}. Тре-Тре обладает лучшей $HO^{\cdot}$-акцепторной способностью, чем цикло(ди(Тре)). Проведенные квантохимические исследования подтверждают большую антиоксидантную активность Тре-Тре по сравнению с цикло(ди(Тре)).

Заключение. Линейный Тре-Тре в отличие от цикло(ди(Тре)) обладает выраженной способностью регулировать свободнорадикальную фрагментацию глицерофосфата и уровень радикалов $HO^{\cdot}$ в присутствии Fe^{2+}(Cu^{2+}).

Работа поддержана ГПНИ Республики Беларусь «Химические процессы и технологии» (задание 87-8.1ГПНИ/35876794, НИР2).

РОЛЬ ЛИПОСОМ С ПЛАСТОХИНОНОМ В КОРРЕКЦИИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

С. С. Осочук[1], Н. И. Пашкевич[1], М. М. Мубаракшина[2]

[1]Витебский государственный медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

[2]Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук,
г. Пущино, Российская Федерация

Актуальность. Термические ожоги кожи имеют широкое распространение в Республике Беларусь и за ее пределами (belstat.gov.by). Одним из механизмов повреждения клеток при ожогах яв-

ляется перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) клеточных мембран и их дефицит. Повреждение мембран эритроцитов ухудшает их деформируемость и ведет к гемолизу. Пластохинон (ПХ) является одними из мощных антиоксидантов (М. М. Борисова-Мубаракшина [и др.], 2018), а липосомы (ЛС) – источником ПНЖК, и ранее не применялись при лечении ожогов кожи.

Цель. Оценить действие липосом с ПХ на деформируемость эритроцитов у крыс с термическим ожогом кожи I–II степени.

Материалы и методы исследования. ЛС готовили из 90 % фосфатидилхолина и холестерола в соотношении 5:1 (R. Khoshneviszadeh [et al.], 2015), с последующим добавлением в раствор ПХ 45 мкг пластохинона, предварительно разведенного в 1,2 мл этилового спирта, до конечных концентраций 5 мкм и 50 мкм. Эксперименты проведены на 60 неимбредных крысах-самцах, разделенных на 6 групп: 1-я – интактные, 2-я – стресс-контроль, 3-я –ожог 20–30 %, 4-я – ожог + ЛС накожно, 5-я – ожог + накожные ЛС с ПХ, 6-я – ожог + в/в ЛС с ПХ. Моделирование ожогов проводили под кетаминовым наркозом. Выбривали шерсть на спинке и к коже на 4 минуты прикладывали разогретую до 60 °С пластину прибора (20–30 % от площади поверхности тела), изготовленного ОАО КБ «Дисплей» (Республика Беларусь). Морфологически поражение соответствует ожогу I–II степени. Деформируемость эритроцитов определяли по времени прохождения их отмытых суспензией расстояния в 1 см по стандартному фильтру. Статистический анализ выполняли в пакете прикладных программ R version 4.0.5.

Результаты. Термический ожог кожи статистически значимо снижает деформируемость эритроцитов ($p < 0{,}001$). Накожное нанесение пустых ЛС и ЛС с ПХ не влияли на исследуемый показатель по сравнению с ожоговыми животными и оставляя деформируемость ниже, чем в контрольных группах ($p < 0{,}001$, $p = 0{,}0113$ $p = 0{,}0126$ и $p = 0{,}0102$ соответственно). Внутривенно введенные ЛС с ПХ увеличивали деформируемость эритроцитов как по сравнению с группой животных с ожогом, так и по сравнению с группой животных, которым на поврежденную кожу наносили ЛС без ПХ ($p < 0{,}001$ для всех показателей).

Заключение. Таким образом, внутривенное введение ЛС с ПХ оказало позитивное влияние на деформируемость эритроцитов при ожогах I–II степени.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ CD71$^+$ ЭРИТРОИДНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НЕУТОЧНЕННОГО ГЕНЕЗА

О. Л. Пашкова[1], Н. В. Гончарова[1], Е. Н. Кабаева[2], Ю. М. Гармаза[1]

[1]Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. CD71$^+$ эритроидные клетки (ЭК) – незрелые предшественники эритроцитов, чей уровень в крови растет при гемолизе или дефиците железа. CD71 отражает интенсивность эритропоэза, однако появление CD71$^+$ ЭК может указывать и на «напряженность» эритропоэза при хроническом воспалении, когда при избытке депонированного железа клетки испытывают его функциональный дефицит. Кроме того, накапливаются данные об иммуномодулирующих свойствах CD71$^+$ ЭК, что делает их изучение важным для оценки патогенеза анемий со сложным этиопатогенезом. Прогностическая роль CD71$^+$ ЭК и их связь с биохимическими маркерами у пациентов с анемиями неуточненного генеза остаются малоизученными.

Цель. Сравнительное изучение уровня CD71+ ЭК в периферической крови и поиск взаимосвязи с гематологическим и биохимическим профилем у пациентов с анемией неуточненного генеза (АН).

Материалы и методы исследования. Группа исследования – периферическая кровь 15 пациентов с АН (D64.9), контрольная группа – кровь 15 практически здоровых доноров. Оценивали параметры гемограммы, уровни ферритина (ФТ), эритропоэтина (ЭПО), растворимого рецептора трансферрина (sTfR) и ферритиновый индекс. Количество $CD71^+$ клеток определяли методом проточной цитометрии.

Результаты. У пациентов с АН выявлено достоверное ($p < 0{,}001$) снижение RBC, HGB, HCT при наличии макроцитоза (MCV 102,9±3,8 fL). Содержание ФТ и ЭПО превышало показатели доноров в 11,3 и 5,9 раза соответственно, а уровень sTfR остался в пределах нормы. Низкий ферритиновый индекс подтвердил отсутствие истинного дефицита железа. Пороговое значение $CD71^+$ ЭК было принято равным 1 %. В связи с чем пациенты с АН были разделены на две группы: с уровнем $CD71^+$ ЭК <1 % ($n = 7$) и ≥1 % ($n = 8$). В группе с повышенным уровнем $CD71^+$ ЭК выявлены прямые корреляции с HGB/HCT и отрицательные — с MCHC/LYM ($p < 0{,}05$). В группе с низким уровнем $CD71^+$ ЭК корреляционных связей не обнаружено.

Заключение. Особенности группы с повышенным уровнем $CD71^+$ ЭК могут указывать на неэффективный эритропоэз и потенциальную роль данной популяции в иммуносупрессии. Уровень $CD71^+$ ЭК перспективен как маркер активации эритропоэза и инструмент дифференциальной диагностики анемий.

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ РЕГУЛЯТОР OHRR РЕГУЛИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА *SLYA* У ФИТОПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ *ERWINIA AMYLOVORA*

К. Ю. Песоцкая[1], Е. А. Печникова[1], А. Л. Лагоненко[2], А. Н. Евтушенков[1]

[1]Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь;

[2]Альгимед Техно, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Транскрипционные факторы семейства MarR (**M**ultiple **a**ntibiotic **r**esistance **R**egulator) способствуют (в качестве активаторов) или предотвращают (в качестве репрессоров) инициацию транскрипции генов прокариот, таким образом вовлекаясь в процессы резистентности к антибиотикам и окислительному стрессу, формирования биопленок, катаболизма ароматических соединений, а также синтеза факторов вирулентности. Однако некоторые из них могут также быть как активаторами, так и репрессорами транскрипции, сочетая в себе обе функции.

Цель. Изучение изменений уровня экспрессии гена регулятора MarR-семейства SlyA в присутствии и отсутствии в клетках транскрипционного фактора OhrR у бактерий *Erwinia amylovora* E2.

Материалы и методы исследования. Изучение регуляции транскрипции гена *slyA* осуществлялось путем измерения уровня экспрессии репортерного гена *gfp*. Уровень экспрессии GFP определяли по флуоресценции клеток различных штаммов *E. amylovora*, так как накопление белка GFP в клетках бактерий служит репортером скорости инициации транскрипции с исследуемой промоторной области.

Результаты. В результате исследований установлено, что транскрипционный фактор OhrR, также принадлежащий к белкам MarR-семейства, регулирует экспрессию промотора гена *slyA* путем репрессии транскрипции у фитопатогена *E. amylovora* E2.

Заключение. Полученные результаты позволяют определить некоторые функции белка OhrR у данного вида бактерий.

ВЛИЯНИЕ ИОНОВ НИКЕЛЯ (II) НА АКТИВНОСТЬ АМИНОТРАНСФЕРАЗ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

С. М. Петрова, В. В. Невестенко
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Определение активности растительных аминотрансфераз – аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – важно для понимания вопросов фундаментальной биохимии, практического применения в сельском хозяйстве и биотехнологии. Особый интерес представляет изучение влияния ионов никеля Ni^{2+} на их активность, так как данный микроэлемент в повышенных концентрациях токсичен для растений и нарушает аминокислотный метаболизм.

Целью настоящей работы явилось изучение активности АЛТ, АСТ и ГГТП в экстрактах проростков нетрансгенных и трансгенных по *acdS*-гену, который кодирует АЦК-дезаминазу, растений *Nicotiana tabacum* при обработке среды выращивания хлоридом никеля (II) , гистидином и никель-гистидиновым комплексом.

Материалы и методы исследования. В работе были использованы экстракты проростков нетрансгенных и трансгенных по *acdS*-гену *Pseudomonas putida* B-37 растения *Nicotiana tabacum*. При проведении эксперимента растения были разделены на 4 серии:1. контрольная серия (без обработки среды выращивания тяжелыми металлами); 2. опытная серия (однократная обработка среды выращивания гистидином в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М); 3. опытная серия (однократная обработка среды выращивания $NiCl_2$ в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М); 4. опытная серия (однократная обработка среды выращивания никель-гистидиновым комплексом в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М).

В каждую серию входило по 10 нетрансгенных растений, а также 10 трансгенных растений линий 4-12 и 10-38. Активность ферментов аминокислотного обмена в растительных экстрактах измеряли спетрофотометрически.

Результаты исследования показали, что активность АЛТ у трансгенных линий 4-12 и 10-38 при обработке Ni^{2+} увеличилась на 7 % и 86 % соответственно, в то время как у нетрансгенных растений – на 100 %. При обработке гистидином активность АЛТ у трансгенных и нетрансегнных растений *N. tabacum* увеличилась на 42–43 % по сравнению с контрольной серией. Обработка среды выращивания никель-гистидиновым комплексом вызвала увеличение активности фермента на 17–35 % для всех групп растений.

Активность АСТ при внесении в среду выращивания ионов никеля (II) возросла на 35 % у нетрансгенных растений и на 100 % у трансгенной линии 10–38, тогда как у линии 4-12 изменений не наблюдалось. При обработке гистидином наблюдалось увеличение активности АСТ для всех групп растений: на 50 % у нетрансгенных растений, на 35 % у трансгенной линии 4-12, на 12 % у трансгенной линии 10-38. Никель-гистидиновый комплекс повысил активность АСТ на 35 % у нетрансгенных растений, на 83 % у трансгенной линии 4-12 и на 50 % у трансгенной линии 10-38.

Активность ГГТП при обработке Ni^{2+} увеличилась на 25 % у нетрансгенных растений и на 89–90 % у трансгенных линий. При обработке среды выращивания гистидином наблюдался рост активности на 120–125 % у всех групп растений, а никель-гистидиновый комплекс вызвал увеличение активности фермента на 20–62 %.

Заключение. Полученные результаты указывают на возникновение стрессового ответа у растений при воздействии на них ионов никеля (II). Трансгенные линии 4-12 и 10-38 демонстрируют более высокую активность ферментов (АЛТ и ГГТП) по сравнению с нетрансгенными растениями, что может быть связано с их повышенной метаболической адаптивностью. Гистидин и никель-гистидиновый комплекс снижают токсическое действие Ni^{2+}, но их эффект вероятно связан с генетическими особенностями трансгенных линий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ МОНИТОРИНГЕ

Е. Н. Походня, В. С. Кульбацкий, Д. Г. Костин, Ю. Г. Походня

Национальная антидопинговая лаборатория,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Терапевтический лекарственный мониторинг (далее-ТЛМ) антипсихотиков предназначен для установления соответствия концентрации лекарственных средств в крови пациентов терапевтическому диапазону и разработки схем приема препаратов. Проведение ТЛМ при терапии психических заболеваний целесообразно по причине частого проявления нежелательных явлений при приеме лекарственных средств данного класса, а также резистентности к проводимой терапии, по причине недостижения терапевтических концентраций препарата.

Цель. Разработать и внедрить в клиническую практику методику количественного определения антипсихотических лекарственных средств в плазме крови человека.

Материалы и методы исследования. Для разработки методики количественного определения антипсихотических лекарственных средств (зуклопентиксол, арипипразол, дегидроарипипразол, клозапин, трифлуоперазин, кветиапин, оланзапин, рисперидон, палиперидон, флуфеназин и галоперидол) в плазме крови человека использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии. Методика включает предварительное осаждение белков плазмы крови с использованием смеси ацетонитрил:вода (80:20) и последующим разбавлением образца. Хромато-масс-спектрометрический анализ образцов проводили на жидкостном хроматографе Dionex Ultimate 3000 с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения типа квадруполь – орбитальная ловушка Q Exactive Plus («Thermo Fisher Scientific», США). Разделение проводилось на колонке с С18 обращтнной фазой Hypersil GOLD (50 мм × 2,1 мм, размер частиц 3 мкм) в режиме градиентного элюирования. Масс-детектирование проводили в режиме полного сканирования (Full Scan) в диапазоне 100–500 m/z с разрешением 70 000 FWHM.

Результаты. Разработана и внедрена в клиническую практику для специализированных учреждений системы здравоохранения Республики Беларусь высокочувствительная и селективная методика анализа, позволяющая точно и быстро определять концентрацию антипсихотических лекарственных средств в широком диапазоне концентраций.

Заключение. Проведение ТЛМ с помощью разработанной методики позволяет контролировать концентрации антипсихотических лекарственных средств в организме пациента и своевременно корректировать режим дозирования для достижения максимального терапевтического эффекта при минимальном побочном действии.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ТРАНСГЕННЫХ РАСТЕНИЙ *NICOTIANA TABACUM*, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ ГАЛИТОМ

К. В. Приступа., Т. А. Кукулянская, Е. А. Храмцова
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В связи с ухудшением экологической обстановки повышение устойчивости растений к неблагоприятным условиям окружающей среды является одной из задач, которая стоит перед учеными. В таких условиях растения подвергаются абиотическому стрессовому воздействию, что приводит к усилению интенсивности свободно радикальных окислительных процессов, для предотвращения развития которых происходит активация антиоксидантной защитной системы. Также растения в ответ на стресс продуцируют этилен, который в избыточном количестве приводит к снижению роста и развития растений. Современный способ снижения данного фитогормона – создание трансгенных растений, несущих в своем геноме бактериальный ген *acdS*. Данный ген кодирует 1-аминоциклопропан-1-карбоксилатдезаминазу, которая разрушает предшественник этилена.

Цель. Изучение некоторых показателей антиоксидантной защитной системы в нетрансгенных и трансгенных растениях *Nicotiana tabacum,* несущих *acdS*-ген бактерий *Pseudomonas putida* B-37, в условиях загрязнения почвы галитом.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования выступали растения *N. tabacum,* которые выращивались в нормальных условиях (контрольная серия) и при однократном внесении в почву галита в концентрации 200 мг/кг почвы (опытная серия). Определение показателей антиоксидантной защиты осуществлялось спектрофотометрическими методами.

Результаты. Показано, что наименьшее количество водорастворимых антиоксидантов, интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также наиболее низкая активность супероксиддисмутазы (СОД), пероксидазы и каталазы обнаружена в растениях контрольной серии (без обработки почвы галитом). Установлено, что содержание водорастворимых антиоксидантов в нетрансгенных растениях в условиях обработки почвы галитом увеличилась в 2,5 раз, в трансгенных – в 1,4 раз, интенсивность ПОЛ – в 3,9 и 1,9 раз, интенсивность пероксидазного окисления – в 3,1 и 1,4 раз, активность каталазы – в 3,4 и 1,6 раз, СОД – в 3,8 и 1,9 раз соответственно по сравнению с контрольной серией.

Заключение. Трансгенные растения, несущие в своем геноме бактериальный ген *acdS*, способны синтезировать АЦК-дезаминазу, которая разлагает предшественник этилена и, тем самым, снижает количество данного фитогормона. Такие растения отличаются более низкой интенсивностью процессов свободного окисления по сравнению с нетрансгенными в условиях обработки почвы галитом. Поэтому в трансгенных растениях в меньшей степени происходит активация антиоксидантной защиты, что, возможно, обусловливает более низкую активность исследуемых ферментов, интенсивность ПОЛ и содержание водорастворимых антиоксидантов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМФОТЕРИЦИНА В В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС С ЦЕЛЬЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА

Р. М. Пузанов[1], Д. Г. Костин[1], А. В. Дмитриева[1], П. А. Лобажевич[1], А. Д. Епифанова[1], Е. А. Нефедова[2], М. Г. Шитикова[2], Ю. Г. Походня[1]

[1] Национальная антидопинговая лаборатория, г. Минск, Республика Беларусь;

[2] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Амфотерицин В является противогрибковым препаратом полиенового ряда, используемым для лечения глубоких микозов. Значительная токсичность, необходимость длительного приема, а также высокая стоимость препарата определяют необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

Цель. Разработка и внедрение в клиническую практику экспрессной методики количественного определения амфотерицина В в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (далее – ВЭЖХ-МС) при лечении пациентов с использованием как липосомальной, так и липидной формы препарата.

Материалы и методы исследования. Разработана методика количественного определения амфотерицина В в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС с предварительным осаждением белков плазмы раствором 0,05 нормального аммиака в метаноле и последующим термостатированием при 40 °С в течение 10 мин с целью полного выделения амфотерицина В. Аналитический диапазон методики составляет 0,100–20,0 мкг/мл. Инструментальный анализ проводится с использованием одной из двух хромато-масс-спектрометрических систем: высокоэффективного жидкостного хроматографа Sciex Exion LC с масс-спектрометрическим детектором типа «тройной квадруполь» Sciex Triple Quad 6500+ (далее – QQQ), или высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1290 INFINITY с масс-спектрометическим детектором типа «квадруполь-времяпролетный» Agilent 6550 (далее – Q-TOF). Определение аналита основано на его ионизации в электроспрее с последующим масс-спектрометрическим детектированием в режиме MRM (при проведении инструментального анализа на системе QQQ) или режиме MS (при проведении инструментального анализа на системе Q-TOF).

Результаты. Разработана и внедрена в клиническую практику для ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» чувствительная, селективная и экспрессная методика анализа, позволяющая определять концентрацию амфотерицина В в плазме крови.

Заключение. Методика позволяет своевременно регулировать дозировку препарата для достижения максимального терапевтического эффекта при минимальном побочном воздействии.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИАНИНОВЫХ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗОНДОВ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРАЛЬНЫМ ДИАПАЗОНОМ

Б. А. Римская[1,2], М. А. Пиличева[3], И. О. Мазунин[2], В. В. Шманай[3]

*[1]Московский физико-технический институт,
г. Москва, Российская Федерация*

*[2]Центр био- и медицинских технологий, Сколтех,
г. Москва, Российская Федерация*

*[3]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Митохондрии играют ключевую роль в клеточном метаболизме, регуляции апоптоза и клеточного гомеостаза, что делает их важной мишенью для флуоресцентной визуализации в фундаментальных и прикладных исследованиях. Разработка метода синтеза митохондриального зонда MitoTracker Deep Red и его структурно вариабельных и спектрально разнообразных аналогов открывает путь к мультицветной визуализации и длительному мониторингу митохондриальных процессов.

Цель. Разработка универсального подхода к синтезу цианиновых митохондриальных зондов с широким спектральным диапазоном.

Материалы и методы исследования. Спектральные характеристики новых соединений определяли методами УФ-видимой и флуоресцентной спектроскопии; биологические свойства исследовали на культурах фибробластов человека с использованием флуоресцентной микроскопии.

Результаты. Предложен двухстадийный подход, основанный на выделении гемицианиновых интермедиатов с последующей конденсацией с хлорбензильными индолиевыми солями. Синтезированы зонды структуры Cy3–Cy7.5, в том числе новый Cy5-зонд с двумя фиксирующими группами. Новые цианиновые зонды обладают различной длиной полиметиновой цепи и варьируемыми спектральными характеристиками в диапазоне 550–800 нм, что позволяет применять их в различных режимах флуоресцентной микроскопии и мультицветной визуализации. Показано, что полученные соединения эффективно накапливаются в митохондриях живых клеток при оптимальных условиях окрашивания (50–500 нМ, 30 мин инкубации), а их внутриклеточная локализация определяется мембранным потенциалом митохондрий. Отдельные производные демонстрируют повышенную внутриклеточную ретенцию и стабильность сигнала до 48 ч, что представляет особый интерес для задач длительного мониторинга. Метанольная фиксация обеспечивает сохранение флуоресцентного сигнала и морфологии митохондрий, тогда как фиксация параформальдегидом приводит к его частичной потере.

Заключение. В совокупности предложенная платформа расширяет инструментарий для изучения структуры, динамики и функционального состояния митохондрий в норме и патологии.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант БРФФИ-РНФ Х23РНФ-041) и Российского научного фонда (грант РНФ № 25-24-00078).

ИСКАЖАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА МАРКЕРЫ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ

Д. В. Рисник[1], В. М.Коденцова[2], Х. Х. Шарафетдинов[2]

[1]Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, г. Москва, Российская Федерация

[2]Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва, Российская Федерация

Актуальность. Экологические факторы (от загрязнения атмосферы до профессионального теплового стресса) являются значимыми предикторами повышения в плазме крови уровня С-реактивного белка (СРБ), который служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря доступности коммерческих наборов количественные методы определения концентрации в плазме крови витаминов и минеральных веществ используются для оценки микронутриентной обеспеченности населения независимо от наличия или отсутствия заболевания. Воспаление может влиять на биомаркеры статуса микронутриентов, и, таким образом, может привести к неправильной диагностике дефицитов.

Цель. Характеристика влияния системного воспаления на циркулирующие в плазме крови концентрации микронутриентов.

Материалы и методы исследования. Анализ осуществляли по базам данных Pubmed и РИНЦ по ключевым словам и их синонимам «витамин» или «микроэлемент» в сочетании с «С-реактивный белок» или «воспаление».

Результаты. Системная воспалительная реакция связана с перераспределением витаминов из плазмы крови в определенные ткани и органы независимо от статуса витаминов. Концентрация в плазме крови витамина D, каротиноидов, Zn и Se связаны с выраженностью системной воспалительной реакции, оцениваемой по концентрациям СРБ. Независимо от типа питания при сильном воспалении (СРБ >80 мг/л) уровни в плазме крови Zn, Se, витаминов A и B_6 снижаются на ≈40 %, а витамина С, каротиноидов лютеина, ликопина, α- и β-каротина – на ≈80 %. Надежная клиническая интерпретация концентраций микронутриентов может быть сделана только в том случае, если концентрация СРБ в плазме крови составляет <20 мг/л (Zn), <10 мг/л (Se и витамины A, D) или <5 мг/л (витамины С, B_6). При наличии воспаления дефицит Se рекомендуется диагностировать по уровню в эритроцитах. При незначительном воспалении у пациентов низкая концентрация в плазме крови микронутриентов отражает истинный дефицит, при выраженном воспалении дефицит у пациентов может быть кажущимся, а не истинным.

Заключение. Во избежание неправильной интерпретации при оценке микронутриентного статуса пациентов необходимо соотносить концентрацию микронутриентов в плазме крови с СРБ и альбумином, или использовать определение концентраций микронутриентов в эритроцитах.

ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИНИЙ *TRITICUM AESTIVUM* С РАЗЛИЧНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ *TAALMT1* ПРИ СОЛЕВОМ СТРЕССЕ

А. С. Савич, В. В. Самохина, М. И. Алексеева, Н. Л. Пшибытко

Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Засоление почв остается одним из ключевых факторов, ограничивающих продуктивность пшеницы. Повышенные концентрации солей в почве вызывают ионный и осмотический стресс у растений, модифицируют транспорт ионов, вызывают деполяризацию плазматических мембран клеток корня, индуцируют окислительный стресс.

Цель. Выявление роли алюминий-активируемых транспортеров малата (ALMT) при засолении проведен сравнительный анализ физиолого-биохимических реакций двух линий пшеницы, различающихся по экспрессии гена TaALMT1: толерантной ET8 и чувствительной ES8.

Материалы и методы исследования. Растения культивировались рулонным методом при добавлении 150 мМ NaCl в течение 18 суток. Содержание ионов Na^+, K^+ и Ca^{2+} в проростках оценено методом пламенной фотометрии, концентрация пигментов – спектрофотометрически, скорость транспирации и ассимиляции CO_2 – с помощью анализатора фотосинтеза LI-6800.

Результаты. Засоление приводило к повышению концентрации Na^+ в проростках в 42,5 раза у линии ET8 и в 59,6 раза у ES8 относительно контроля. При этом наблюдались потери K^+ в проростках (на 20,1 % у ET8 и 16,0 % – у ES8 относительно контроля) и повышение содержания кальция (в 5,6 и 6,4 раз, соответственно). Индуцированное NaCl нарушение ионного гомеостаза сопровождалось угнетением ростовых процессов у обеих линий, причем у ES8 отмечено более сильное снижение сухой массы и длины третьего листа. Скорость транспирации при засолении снижалась у обеих линий, но ассимиляция CO_2 сохранялась на контрольном уровне только у ET8. Культивирование ES8 на 150 мМ NaCl приводило к подавлению фотосинтеза. Общее содержание хлорофилловых пигментов достоверно не изменялось при засолении, но соотношение хлорофилла *a* к хлорофиллу *b* снижалось у ES8. В растениях линии ET8 было зафиксировано достоверное увеличение содержания каротиноидов.

Заключение. Таким образом, линия ET8, обладающая активным геном *TaALMT1*, продемонстрировала комплексную устойчивость к засолению: ограничение накопления ионов натрия, активацию протекторных механизмов за счет каротиноидов, сохранение эффективного фотосинтеза на фоне снижения транспирации. Полученные результаты указывают на возможную вовлечённость ALMT-транспортёров в формирование перекрестной устойчивости к солевому стрессу.

Работа выполнена в рамках задания 2.01.6.3 ГПНИ «Конвергенция-2030».

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЛЮНЫ С ВОЗРАСТОМ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Е. А. Сарф, Д. В. Соломатин, Л. В. Бельская

Омский государственный педагогический университет,
г. Омск, Российская Федерация

Актуальность. Биохимический состав слюны сложен и включает белки, липиды, углеводы, ионы, гормоны, витамины, а также продукты метаболизма микроорганизмов. Его изменения могут указывать на различные физиологические состояния, заболевания или нарушения в организме. Диагностическая значимость слюны обусловлена её неинвазивностью, возможностью многократного забора и связью с гомеостазом. Однако даже в норме на состав слюны могут оказывать влияние множество факторов. В том числе, биохимический состав слюны зависит от возраста. С возрастом происходят значительные трансформации в концентрации белков, ферментов, минералов и других компонентов слюны, что может отражать морфофункциональные изменения тканей полости рта, дисфункцию слюнных желез и системные возрастные изменения.

Цель. Изучить влияние возраста на биохимический состав смешанной слюны у здоровых людей.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участия 1395 человек (женщины – 810; мужчины – 585). Во всех образцах слюны определяли 36 биохимических показателей, включая минеральный состав, активность метаболический ферментов, белковый состав, активность антиоксидантных ферментов, уровень продуктов перекисного окисления липидов, средне молекулярных пептидов и др. Корреляционный анализ проведен методом Спирмена.

Результаты. Все корреляции биохимических показателей слюны с возрастом являются слабыми. Статистически значимые корреляции с возрастом для здоровых женщин установлены для pH ($r = 0{,}1747$, $p < 0{,}0001$), кальция ($r = 0{,}1424$, $p < 0{,}0001$), фосфора ($r = 0{,}1776$, $p < 0{,}0001$), хлоридов ($r = 0{,}1487$, $p < 0{,}0001$), магния ($r = 0{,}1027$, $p = 0{,}0048$), белка ($r = 0{,}2085$, $p < 0{,}0001$), мочевины ($r = 0{,}2754$, $p < 0{,}0001$), мочевой кислоты ($r = 0{,}0919$, $p = 0{,}0090$), альбумина ($r = 0{,}1643$, $p < 0{,}0001$), суммарного содержания α-АМК ($r = 0{,}1577$, $p < 0{,}0001$), оксида азота ($r = 0{,}0753$, $p = 0{,}0323$), щелочной фосфатазы ($r = 0{,}1307$, $p < 0{,}0001$), лактатдегидрогеназы ($r = 0{,}1197$, $p < 0{,}0001$), каталазы ($r = 0.1283$, $p < 0{,}0001$), гаммаглутамилтрансферазы ($r = 0{,}1027$, $p = 0{,}0036$), пировиноградной кислоты ($r = 0{,}1372$, $p < 0{,}0001$), серомукоидов ($r = 0{,}1904$, $p < 0{,}0001$), среднемолекулярных пептидов (МСМ 254 нм: $r = 0{,}1678$, $p < 0{,}0001$; МСМ 280 нм: $r = 0{,}1754$, $p < 0{,}0001$), малонового диальдегида ($r = 0{,}1755$, $p < 0{,}0001$) и α-амилазы ($r = 0{,}1566$, $p = 0{,}0167$).

Для здоровых мужчин установлены статистически значимые корреляции с возрастом для pH ($r = 0{,}1585$, $p < 0{,}0001$), фосфора ($r = 0{,}1928$, $p < 0{,}0001$), хлоридов ($r = 0{,}0977$, $p = 0{,}0193$), белка ($r = 0{,}0843$, $p = 0{,}0422$), мочевины ($r = 0{,}1040$, $p = 0{,}0121$), мочевой кислоты ($r = 0{,}2073$, $p < 0{,}0001$), альбумина ($r = 0{,}1393$, $p < 0{,}0001$), имидазольных соединений ($r = –0{,}1105$, $p = 0{,}0076$), оксида азота ($r = –0{,}0916$, $p = 0{,}0272$), щелочной фосфатазы ($r = 0{,}1107$, $p = 0{,}0074$), лактатдегидрогеназы ($r = 0{,}1131$, $p = 0{,}0062$), каталазы ($r = 0{,}1010$, $p = 0{,}0145$), гаммаглутамилтрансферазы ($r = 0{,}1959$, $p < 0{,}0001$), пировиноградной кислоты ($r = 0{,}1383$, $p = 0{,}0024$), серомукоидов ($r = 0{,}1152$, $p = 0{,}0066$), среднемолекулярных пептидов (МСМ 254 нм: $r = 0{,}0839$, $p = 0{,}0432$; МСМ 280 нм: $r = 0{,}1324$, $p = 0{,}0014$; соотношения МСМ 280/254 нм: $r = 0{,}1131$, $p = 0{,}0064$), диеновых конъюгатов ($r = 0{,}1647$, $p < 0{,}0001$) и общей антиоксидантной активности ($r = –0{,}2094$, $p = 0{,}0148$).

Не показано корреляций с возрастом для следующих биохимических показателей слюны: натрий, калий, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, сиаловые кислоты, триеновые конъюгаты, основания Шиффа, супероксиддисмутаза, лактат, общая пероксидазная активность.

Заключение. При изучении биохимического состава слюны важно учитывать возрастные особенности и проводить сравнительные исследования в рамках конкретных групп для выявления закономерностей и патологических изменений.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ПАНТОТЕНАТКИНАЗЫ НА УРОВЕНЬ КОФЕРМЕНТА А И ГЛУТАТИОНА В ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА LX-2

Д. С. Семенович

*Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета,
г. Москва, Российская Федерация*

Актуальность. Известно, что пантотеновая кислота и некоторые ее производные (в частности, пантенол) обладают умеренной антиоксидантной, противовоспалительной и противофиброзной активностью, что обусловливает их широкое применение в фармакологических исследованиях на моделях острого и хронического повреждения печени у животных. Фосфорилирование пантеновой кислоты с участием пантотенаткиназы (ПАНК) позволяет ей включаться в путь биосинтеза кофермента А (КоА), SH-соединения, которое рассматривается в современной редокс-биологии как компонент тиольной антиоксидантной системы и посттрансляционного КоА-лирования белков при окислительном и метаболическом стрессе. Однако роль системы КоА в поддержании тиольного редокс-баланса и ее взаимодействия с системой глутатиона в звездчатых клетках остается недостаточно изученной.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ингибирования ПАНК гопантенатом кальция (ГПК) на изменение содержания КоА и восстановленного глутатиона в звездчатых клетках печени человека LX-2.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на линии звездчатых клеток печени человека LX-2. Клетки культивировали в среде DMEM/F-12, содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 50 Ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина. В культуральную среду добавляли ГПК (0,1–20 мМ) и помещали клетки в CO_2-инкубатор (37 °C) на 24 ч. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста. В клеточных лизатах определяли активность ПАНК, содержание КоА и восстановленного глутатиона (GSH) спектрофотометрическими ферментативными методами.

Результаты. Установлено, что ГПК угнетает жизнеспособность клеток LX-2 при концентрациях выше 5 мМ. Также показано, что действие 5 мМ ГПК приводит к снижению активности ПАНК на 26 % и сопровождается 1,5-кратным снижением уровня КоА ($p < 0,05$), что подтверждает эффективное ингибирование пути биосинтеза КоА в клетках LX-2. При этом внутриклеточный уровень GSH не изменяется при действии ГПК в широком диапазоне концентраций (0,1–5 мМ).

Заключение. Действие ГПК приводит к эффективному ингибированию ПАНК и снижению уровня КоА в звездчатых клетках печени LX-2. Снижение внутриклеточного уровня КоА не сопровождается изменением содержания восстановленного глутатиона. Таким образом, полученные результаты указывают на ограниченную роль КоА в регуляции уровня GSH в условиях ингибирования его биосинтеза.

Работа поддержана грантом РНФ 24-74-00063.

ПРЯМОЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОЗЫ В ПРОСТЫХ НЕРВНЫХ СИСТЕМАХ

А. В. Сидоров[1], В. Н. Шаденко[1,2], А. С. Лагуто[1]
[1]Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь;
[2]Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Нейропептиды представляют собой группу сигнальных молекул, вовлечённых в регуляцию огромного числа функций в организме животных. Их высвобождение находится под контролем целого ряда факторов, из которых особое значение отводится различным метаболическим сигналам. Среди последних, ведущую роль занимает глюкоза, уровень которой во внутренней среде организма претерпевает существенные сдвиги, потенциально опосредуя соответствующий поведенческий паттерн. Её вероятными мишенями могут быть *любые* клетки мозга, что позволяет рассматривать глюкозу в качестве неспецифического экстрасинаптического агента. При этом следует различать быстрые, опосредованные действием собственно глюкозы, и пролонгированные, связанные с ее метаболическими превращениями в клетке, эффекты. **Целью** данной работы было изучить механизмы глюкозочувствительности пептидергических нейронов и вызываемые транзиторной гипергликемией влияния в отношении центральных нервных узлов и контролируемых ими форм поведения модельного нейробиологического объекта, моллюска *Lymnaea stagnalis*.

Материалы и методы исследования. Электрические характеристики мембраны нейронов определяли посредством микроэлектродной техники. Проводили оценку продукции активных форм кислорода (АФК) и системы антиокислительной защиты в нервных ганглиях, поведенческих реакций, в условиях пролонгированного действия D-глюкозы в концентрациях, 10-ти кратно и более, превышающих ее базовый уровень в гемолимфе.

Результаты. Эффекты глюкозы в отношении пептидергических, вовлечённых в кардиорегуляцию нейронов (RPaD1, VD1/RPaD2), связаны с возрастанием их возбудимости, а также модификацией временны́х характеристик потенциала действия, указывающих на изменения натриевой (увеличение) и калиевой (снижение) проводимостей мембраны. Отмечается модификация поведенческого репертуара, включая выбор предпочитаемой ответной реакции. При транзиторной гипергликемии не наблюдается усиление продукции АФК в клетках нервных ганглиев, однако это воздействие модифицирует систему их антиокислительной защиты в отдаленный (спустя 24 ч) период.

Заключение. Увеличение возбудимости пептидергических клеток приводит к развитию нового функционального состояния в организме *Lymnaea*, а развитая система антиокислительной защиты нервных ганглиев блокирует связанное с метаболическими превращениями глюкозы нарастание АФК в условиях транзиторной гипергликемии.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (грант № Б22-105) и в рамках ГПНИ «Конвергенция–2030».

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЭКЗОСОМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРЫСЫ НА ТЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА И ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ

О. Е. Соболева

*Институт физиологии Национальной академии наук Республики Беларусь,
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Экзосомы мезенхимальных стволовых клеток (МСК-экзосомы) рассматриваются как важный компонент межклеточной коммуникации и регуляции опухолевого микроокружения. Они участвуют в переносе биологически активных молекул, включая белки и микроРНК, и способны влиять на процессы пролиферации, ангиогенеза и иммунного ответа.

Согласно данным современной литературы, влияние экзосом МСК на опухолевый рост носит неоднозначный характер. Показано, что они могут стимулировать прогрессию опухоли, активируя ангиогенез и клеточную пролиферацию [Harrel C.R. et al., 2023; Papadopoulos K.S. et al., 2025]. Однако, предварительное их введение оказывает ингибирующее действие на развитие опухолевого процесса на ранней стадии [Соболева О.Е., 2024].

Недостаточная изученность механизмов их действия и ограниченность данных о влиянии предварительного введения МСК-экзосом на длительное развитие опухоли и выживаемость животных-опухоленосителей определяют актуальность дальнейших исследований.

Цель. Оценить влияние предварительных инъекций МСК-экзосом на длительный рост солидной формы аденокарциномы Эрлиха и выживаемость мышей-самцов линии Af.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на самцах мышей Af массой 20,0±2,0 г, содержавшихся с соблюдением принципов биоэтики. МСК получали из жировой ткани большого сальника самок крыс и культивировали согласно разработанному протоколу [Кульчицкий В.А., Токальчик Ю.П., 2019]. Выделение МСК-экзосом из надосадочной жидкости, полученной при смене питательной среды, проводили на кафедре биохимии БГУ; их концентрация составляла 10^9–10^{10} частиц/мл.

Опухолевый процесс моделировали подкожным введением 0,2 мл суспензии клеток аденокарциномы Эрлиха ($2 \cdot 10^6$ клеток/мл) в межлопаточную область. Животным экспериментальной группы (n = 60) однократно вводили внутрибрюшинно 0,15–0,20 мл концентрата МСК-экзосом з 9 суток до инокуляции опухолевых клеток. Контрольную группу составили мыши-опухоленосители (n = 160) без предварительного воздействия.

В ходе эксперимента проводили ежедневный учет выживаемости, еженедельное измерение размеров опухоли с расчётом объема (V мм^3) и торможения роста (ТРО%), а также оценку массы тела и гематологических показателей (ОАК, лейкоформула). Плановую эвтаназию выполняли на 100-е сутки. Анализ выживаемости выполняли методом Каплана–Мейера с использованием программ Statistica и MedCalc.

Результаты. Подтверждено замедление роста опухоли при предварительном введении МСК-экзосом. На 7-е сутки объем опухоли в экспериментальной группе был ниже по сравнению с контролем (ТРО 35,8%). Максимальное ТРО достигалось на 28-е сутки и составляло 90,1 %. В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение данного показателя до 39,8 % к 100-м суткам, что указывает на ослабление противоопухолевого эффекта со временем.

К 100-м суткам объем опухоли в экспериментальной группе соответствовал показателям контрольной группы на 25-е сутки, что свидетельствует о значительном замедлении опухолевого роста.

Анализ выживаемости показал выраженные различия между группами. В контрольной группе первое животное погибло на 8-е сутки, а полная смертность достигнута к 36-м суткам. В экспери-

ментальной группе первый падеж отмечен на 29-е сутки, массовая гибель – с 80-х суток, а к 100-м суткам смертность составила 46,67 %. При этом к 36-м суткам в группе с МСК-экзосомами сохранялась практически полная выживаемость (58 из 60 животных).

Заключение. Предварительное введение МСК-экзосом не приводит к регрессии солидной формы аденокарциномы Эрлиха, однако вызывает выраженное замедление роста опухоли и способствует значительному увеличению продолжительности жизни мышей-опухоленосителей. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения МСК-экзосом как вспомогательного онкопротективного агента и обосновывают необходимость дальнейшего исследования механизмов их действия.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ

В. А. Сорокин[1], Т. В. Григорьева[2], О. В. Куприянова[2], С. А. Румянцев[1], А. В. Шестопалов[1]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация

[2]Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Российская Федерация

Актуальность. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим рецидивирующим воспалением, в патогенезе которого ключевую роль играет дисбиоз микробиоты кишечника. Однако динамика функциональной перестройки микробного метаболизма на разных стадиях воспаления остается недостаточно изученной.

Цель. Охарактеризовать изменения представленности метаболических профилей микробиоты кишечника в динамике экспериментального DSS-индуцированного колита у мышей на 14-й и 60-й дни эксперимента.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на мышах-самцах линии C57Bl/6 (n = 40). Экспериментальный колит воспроизводили пероральным введением 2,5 % раствора декстран сульфата натрия. Животных выводили из эксперимента на 14-е и 60-е сутки. Проведено метагеномное секвенирование вариабельного участка v3-v4 гена 16S рРНК. Реконструкцию метаболических путей выполняли с помощью PICRUSt2. Статистический анализ проведен с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты. В общей сложности в микробиоме содержимого кишечника мышей нами было идентифицировано 414 метаболических путей. На 14-е сутки эксперимента (острая фаза воспаления) выявлено 17 путей с достоверно измененной представленностью по сравнению с контрольной группой. Установлено усиление пути взаимопревращения аргинина, орнитина и пролина более чем в 2 раза, что обусловлено поступлением в просвет кишки азотистых оснований из разрушенных тканей и необходимостью синтеза полиаминов для поддержания пролиферативной активности клеток. Отмечено усиление биосинтеза гема в 3–4 раза, что отражает активацию механизмов защиты бактерий от окислительного стресса, индуцированного воспалением. Выявлено усиление ферментативной представленности анаэробного брожения, включая ацетоногенный, сукцинат-бутаноатный и глицероловый шунты, что свидетельствует о переключении энергетического метаболизма микробиоты на субстратное фосфорилирование.

На 60-е сутки эксперимента (подострая фаза) количество метаболических путей с измененной представленностью увеличилось до 131. Наиболее выраженные изменения затронули суперпуть

деградации глицерина до 1,3-пропандиола, представленность которого возросла почти в 15 раз. Данный факт указывает на переключение микробного сообщества на утилизацию альтернативных источников углерода, в качестве которых выступают продукты деструкции клеточных мембран тканей хозяина. Параллельно наблюдалась интенсификация анаболических процессов: представленность путей биосинтеза аминокислот, а также пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов увеличилась на 50–80 %, что может свидетельствовать об активации пролиферативных процессов в бактериальном сообществе. Наряду с активацией большинства метаболических путей зафиксировано снижение представленности восстановительного пути ацетил-КоА (пути Вуд-Льюнгдаля).

Заключение. Проведенное исследование показывает фазоспецифичную реконфигурацию метаболической активности кишечной микробиоты при экспериментальном колите. В острую фазу воспаления (14-е сутки) происходит активация стресс-адаптивных метаболических путей, направленных на обеспечение клеточной пролиферации, защиту от окислительного стресса и адаптацию энергетического обмена к условиям воспаления. В подострую фазу (60-е сутки) развивается генерализованная активация анаболических процессов и переключение микробного метаболизма на утилизацию субстратов, высвобождающихся из тканей хозяина, что может рассматриваться как механизм поддержания бактериальной популяции в условиях хронического воспаления.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИАКАЛИКС[4] АРЕНОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИ(АМИДОАМИННЫМИ) ДЕНДРОНАМИ, ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ HELA И НАСАТ

А. И. Становая[1], В. М. Абашкин[1], И. Э. Шиабиев[2], П. Л. Падня[2], И. И. Стойков[2], Д. Г. Щербин[1]

[1]Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной Академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Казанский федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова, г. Казань, Российская Федерация

Актуальность. Одним из перспективных направлений терапии онкологических заболеваний является метод адресной доставки лекарственных веществ посредством наночастиц. Применение наноматериалов для транспорта лекарств, позволит снизить побочное действие препаратов и увеличить их биодоступность.

Цель. Оценить влияние модифицированных тиакаликс[4]аренов различных конформаций на модели линий раковых и нераковых клеток.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ цитотоксичности макроциклических соединений тиакаликс[4]аренов, функционализированных поли(амидоаминными) дендронами трёх генераций, конформаций *1,3-альтернат, конус* и *частичный конус* на клеточные линии HeLa (аденокарцинома шейки матки человека) и HaCaT (неканцерогенные кератиноциты человека) с помощью МТТ-теста.

Результаты. Исследования показали, что жизнеспособность клеток в большей степени зависела от генерации дендронов. Для наночастиц конформации *1,3-альтернат* было показано, что наибольшие токсические эффекты имели соединения, модифицированные дендронами первой генерации, для обеих клеточных линий. С увеличением генерации дендронов, жизнеспособность клеток со-

хранялась на более высоком уровне. Соединения конформаций *конус* и *частичный конус* были более токсичны для клеточной линии HeLa. Наночастицы конформации *конус* первой и второй генерации вызывали значительную гибель клеток при концентрациях в диапазоне 20–50 мкМ. В случае структур конформации *частичный конус*, токсические эффекты были одинаково высокие для всех трёх генераций на обеих клеточных линиях. Аналогичные эффекты наблюдались для клеточной линии HaCaT: с ростом генерации токсические эффекты снижались. В то же время, соединения второй генерации конформаций *1,3-альтернат* и *конус* проявили сильные токсические эффекты при высоких концентрациях.

Заключение. Исследование цитотоксичности модифицированных наночастиц на клеточных линиях показали зависимость токсических эффектов от конформации структур и генерации дендронов.

Данная работа поддержана БРФФИ, грант Б23РНФМ-041, и Российским научным фондом, грант № 24-43-10005, https://rscf.ru/project/24-43-10005/

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АДАПТАЦИИ ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (ACOMYS CAHIRINUS) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ДЛЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю. С. Стафеев[1], М. А. Болдырева[1,2], М. Ю. Агарёва[1,3], Р. Мохаммад[1,4], Н. В. Алексеева[3], Е. И. Ратнер[1], Е. В. Парфёнова[1,3]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им.ак. Е. И.Чазова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация;

[2]Национальный исследовательский институт «Высшая школа экономики», г. Москва, Российская Федерация;

[3]Московский Государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

[4]Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный, Российская Федерация

Актуальность. На сегодняшний день метаболические заболевания, в лице ожирения и сахарного диабета 2 типа, являются важнейшими факторами смертности и инвалидизации населения. Поиск новых мишеней для коррекции метаболических заболеваний является приоритетной научной задачей. В последние годы внимание исследователей приковано к иглистым мышам (*Acomys cahirinus*) – пустынным мышам с уникальной регенеративной активностью (функциональная регенерация сердца, спинного мозга, полная регенерация кожи и хряща). **Цель.** Изучить адаптации иглистых мышей к пищевой перегрузке и особенности функционирования печени и жировой ткани. Данный доклад посвящен циклу работ по изучению физиологии метаболизма иглистых мышей.

Материалы и методы исследования. Для оценки воздействия на данных животных ожирения мы проводили моделирование ожирения с помощью высокожировой диеты.

Результаты. Было показано, что данные животные полностью защищены от развития диет-индуцированного ожирения. Более того, в контрольных условиях они имеют более высокую инсулиновую чувствительность по сравнению с классическими домовыми мышами (*Mus musculus*). Что

интересно, жировая ткань этих животных имеет не классический фенотип – адипоциты гипертрофированы, стволовые клетки имеют худшие показатели пролиферации, экспрессия липолитических ферментов также снижена. Несмотря на это, данные животные обладают улучшенной инсулиновой чувствительностью. Дальнейший биохимический анализ продемонстрировал, что причина такого феномена кроется в механизмах функционирования поджелудочной железы и печени у данных животных. Островки Лангерганса иглистых мышей существенно увеличены, с преобладанием β-клеток. Печень настроена на глюконеогенез из аминокислот, в то время как контрольные животные предпочитают использовать пируват.

Заключение. Таким образом, иглистые мыши являются животными с повышенной инсулиновой чувствительностью и уникальными физиологическими механизмами ее поддержания. Данные механизмы могут служить новыми терапевтическими стратегиями для метаболических заболеваний.

Данная работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы), соглашение № 075-15-2025-487.

РОЛЬ ГЕНА МЕТАБОЛИЗМА АБСЦИЗОВОЙ КИСЛОТЫ *AAO3* В ИММУННОМ ОТВЕТЕ *NICOTIANA BENTHAMIANA* НА ЗАРАЖЕНИЕ *PECTOBACTERIUM VERSATILE*

Е. С. Степанова, А. В. Колубако, Е. А. Николайчик
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. *Pectobacterium versatile* – некротрофный патоген растений семейства Паслёновые, вирулентные свойства которого во многом определяются наличием системы секреции III типа и эффекторного белка DspE. Абсцизовая кислота (АБК) является ключевым гормоном стресса, регулирующим ответные реакции растений на биотические и абиотические факторы. Ген *AAO3* (оксидаза абсцизового альдегида) кодирует фермент биосинтеза АБК.

Материалы и методы исследования. Для оценки роли генов метаболизма АБК в иммунном ответе растений *N. benthamiana* был произведен вирус-индуцированный сайленсинг гена *AAO3*. По истечении 42 дней растения инфильтровали суспензиями штаммов *P. versatile*: JN42 (дикого типа) и VKE (мутант по эффектору DspE системы секреции III типа) и NaCl 0,85 % (в качестве отрицательного контроля). Через 24 часа после инфильтрации методом ОТ-кПЦР анализировали экспрессию 16 маркерных генов иммунного ответа: *PR2, SIPK, SABP2, CYP707a1, PR1, JAZ3, COI1, PR5, RLK5, HIN1, PR3, ICS, LOX, TPK1b.*

Результаты. При заражении контрольных растений табака *P. versatile* JN42 наблюдается реакция гиперчувствительности (РГ) в 80-100 %, а *P. Versatile* VKE – до 40 % общей площади зоны инфильтрации. Снижение экспрессии гена *AAO3* в растениях приводит к уменьшению площади зоны РГ до 20 % как для штамма дикого типа, так и для мутантного.

Заражение *P. versatile* вызывало выраженную индукцию большинства исследуемых генов у контрольных растений, причем для *SABP*, *PR1, PR3, PR5 JAZ3* интенсивность индукции зависела от наличия у штамма эффектора DspE. Экспрессия рецепторподобной киназы *RLK5* при заражении патогеном снижалась также DspE-зависимо: при наличии эффектора наблюдалось снижение экспрессии в 5 раз, отсутствие эффектора нивелировало эффект.

Сайленсинг *AAO3* подействовал на экспрессию генов иммунного ответа следующим образом: активировал экспрессию генов салицилат-зависимой киназы SIPK и защитного белка PR1, снизил экспрессию защитных генов *PR3, PR5,* харпин-индуцируемого белка *HIN1,* регулятора жасмонатного сигнального пути *COI1* и стрессовой липоксигеназы *LOX*.

Заключение. Из вышесказанного можно сделать заключение о том, что снижение экспрессии *AAO3* в растениях *N. benthamiana,* видимо, приводит к значительным изменениям в количестве активной формы абсцизовой кислоты, что значительно сказывается на экспрессии генов иммунного ответа и снижает фенотипические проявления заболевания.

ПОВЫШЕНИЕ ДОСТОВЕРНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВПЧ 6 И 11 ТИПОВ МЕТОДОМ ПЦР С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХЭТАПНОЙ СИСТЕМЫ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА БИОМАТЕРИАЛА

С. В. Суханицкий, А. В. Исаченкова, М. А. Кирсанов, А. Э. Мамаева
Компания Алкор Био,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых преимущественно половым путем. Типы низкого онкогенного риска, прежде всего ВПЧ 6 и 11, хотя и не приводят к развитию рака, являются причиной широкого спектра доброкачественных, но социально значимых заболеваний. Эти генотипы ответственны за возникновение около 90% всех случаев генитальных бородавок, а также являются этиологическим фактором рецидивирующего респираторного папилломатоза. За счет высокой чувствительности и специфичности полимеразная цепная реакция (ПЦР) широко используется диагностике ВПЧ. Одной из важных проблем остается риск получения ложноотрицательных результатов из-за неверного забора или деградации биоматериала в ходе транспортировки, а также из-за ошибок на этапе экстракции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Для решения данной проблемы может использоваться два типа внутренних контрольных образцов (ВКО): контроль целостности биоматериала и контроль экстракции образца.

Цель. Разработка ПЦР набора с двумя типами ВКО для выявления ВПЧ 6 и 11 типов в соскобах эпителия человека.

Материалы и методы исследования. В работе использовали 188 образца соскоба эпителия, помещенных в транспортную среду. Для выделения ДНК использовали набор «МагноПлюс-НК-Био» компании «Алкор Био», основанный на сорбции ДНК на магнитных частицах. Образцы анализировали с использованием разработанного набора и набора сравнения «HPV квант-4» компании «ДНК-Технологии» методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. В ходе проверки разработанный набор для выявления ВПЧ 6 и 11 типов признан сопоставимым с набором сравнения. Обнаружено 13 образцов с ВПЧ 11 типа и 15 образцов с ВПЧ 6 типа. Применение двух типов ВКО позволило выявить и исключить из окончательного анализа 27 образцов с потенциально ложноотрицательным результатом. Из них 6 образцов было отбраковано из-за отсутствия амплификации контроля целостности биоматериала, 21 образец был исключен из-за превышения валидного значения порогового цикла.

Заключение. Включение в состав набора двух ВКО повышает информативность и надежность ПЦР-исследования. Данный подход позволяет не только констатировать факт успешного проведе-

ния реакции, но и оценить качество взятого биоматериала, что важно для исключения ложноотрицательных заключений при диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

В. Э. Сяхович[1], А. М. Шингель[1], Ю. С. Бакакина[1], А. В. Жилкевич[2], Т. Э. Владимирская[2], И. Э. Адзерихо[2], Ю. Г. Походня[1]

[1]Национальная антидопинговая лаборатория, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Тканевые активаторы плазминогена (ТАП) занимают важное место в лечении неотложных состояний, вызванных тромбообразованием. Для тромболизиса применяют как нативный человеческий ТАП, так и его мутантные варианты с измененной активностью и временем жизни в организме: тенектеплазу и ретеплазу. Разработка новых препаратов этой группы, а также новых лекарственных форм уже имеющихся, в частности, липосомальных, требует наличия в аналитической лаборатории методик специфического определения данных белков в плазме крови.

Цель. Разработать подходы к идентификации тенектеплазы в крови человека методом протеомного анализа.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлся рекомбинантный тканевой активатор плазминогена Тенектеплаза. Компьютерное моделирование пептидов тенектеплазы проводили с использованием программного обеспечения Protein calculator (Thermo Scientific, США). Восстановление и алкилирование образцов проводили с использованием набора для восстановления и алкилирования белков (Sigma, США). Ферментативный гидролиз осуществляли с помощью эндопротеазы химотрипсин (Sigma, США). Анализ гидролизатов тенектеплазы и биобразцов проводили методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения на сверхвысокоэффективном жидкостном хроматографе Dionex Ultimate 3000 с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения Q Exactive Plus (Thermo Scientific, США).

Результаты. В ходе выполнения исследовательской работы проведено моделирование пептидов тенектеплазы, образующихся в результате протеолиза химотрипсином. Осуществлена оптимизация подготовки образцов к ферментативному гидролизу, а также процедуры гидролиза. Проведен анализ спайковых образцов с различной концентрацией тенектеплазы с целевым МС/МС-распадом специфического пептида белка (AAAAASPGERF): m/z 524,2645 (+2) → m/z 605,3042 (+1, фрагмент Y5: PGERF) и m/z 524,2645 (+2) → m/z 692,3362 (+1, фрагмент Y6: SPGERF). Осуществлен подбор оптимальных хроматографических и масс-спектрометрических параметров идентификации тенектеплазы в плазме крови.

Заключение. Проведенные исследования с использованием подхода протеомики «bottom-up» позволили количественно идентифицировать тканевой активатор плазминогена Тенектеплаза в крови человека, что в дальнейшем может быть использовано для изучения параметров фармакокинетики локальной системы доставки ТАП в экспериментах *in vitro*.

НАНОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В РАЗРАБОТКЕ ИММУНОСЕНСОРОВ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КРОВИ И БИОМАРКЕРОВ

А. В. Тамашевский, Ю. М. Гармаза

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В последние годы достижения в производстве биосенсорных устройств значительно расширили использование этой технологии в широком спектре приложений, включая клиническую диагностику, анализ пищевых продуктов, контроль качества, исследования окружающей среды и промышленный мониторинг. Одним из основных аспектов при изготовлении биосенсоров является получение конструкции, обеспечивающей высокую чувствительность обнаружения. Использование различных наноматериалов в качестве биосенсорного преобразователя, на сегодняшний день считается наиболее перспективным подходом в данной технологии.

Цель. Изучить механизмы взаимодействия между белками/патологическими клетками крови человека и биофункционализированной поверхностью наноматериалов для возможности разработки электрохимических и оптических иммуносенсоров с последующим их применением для детекции опухолевых клеток крови и биомаркеров.

Материалы и методы исследования. В качестве наноматериалов использовались различные формы наноструктурированного ZnO (стержни, проволока, волокна) и подложки на основе Ti/Au. Тестирование разработанных биосенсоров (имунносенсоров) проводили с помощью методов фотолюминисценции и импедансной спектроскопии, рекомбинантные белки человека CD5/CD19, клеточные линии MOLT-4 / IM-9, сыворотка крови были использованы в качестве аналитов.

Результаты. Синтезированы и охарактеризованы различные типы платформ на основе наноструктурированного ZnO и Ti/Au с целью их использования для создания иммуносенсоров. С помощью микрофлюидной системы показана способность подложек на основе ZnO узнавать T- и B-лимфобластные клетки человека по степени их связывания с антителами против CD5 и CD19.

Заключение. Электрохимическое выявление рекомбинантного белка CD5 в сыворотке крови человека с использованием наноструктурированных поверхностей на основе Ti/Au продемонстрировало чувствительность, в 1000 раз превышающую коммерческие наборы для иммуноферментного анализа.

Работа поддержана грантом EU Horizon 2020 research and innovation programme H2020-MSCA-RISE № 778157 (2018–2023).

ОЧИСТКА БЕТА-ФРУКТОФУРАНОЗИДАЗЫ *ASPERGILLUS NIGER* ФФ В-4

И. О. Тамкович[1], О. Д. Левчук[1], Л. И. Сапунова[1], А. С. Мозоль[2]

[1]Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Бета-фруктофуранозидаза или инвертаза (КФ 3.2.1.26) применяется в различных сферах хозяйственной деятельности человека, однако основным ее потребителем является пищевая

промышленность, в частности производство сахаристых кондитерских и хлебобулочных изделий. Растущая потребность производителей пищевой продукции и их зависимость от импорта названного биокатализатора обусловливает актуальность исследований, направленных на разработку отечественных технологий получения и применения фермента.

Ранее нами получен новый штамм *Aspergillus niger* ФФ-В4 – продуцент бета-фруктофуранозидазы для разработки опытно-промышленной технологии получения импортозамещающего биокатализатора для кондитерской промышленности.

Цель. Разработка способа очистки внеклеточной бета-фруктофуранозидазы мицелиального гриба *A niger* ФФ-В4.

Материалы и методы исследования. Сначала для очистки бета-фруктофуранозидазы использовали ультраконцентрирование фильтрата культуральной жидкости на половолоконном мембранном элементе МИФИЛ АР-0,2-ПС-20 (Республика Беларусь) с пределом задерживания 20 кДа, а затем фракционирование концентрата ферментного белка этанолом конечной концентрацией 50; 66,7 и 75 % в течение 0,5–1 ч при температуре 4 °С. Полученную смесь центрифугировали (4 °С, 10 000 об/мин, 20 мин), после чего осадок ресуспендировали в 0,05 М ацетатном буфере, pH 4,7. Активность бета-фруктофуранозидазы и концентрацию белка в ферментном растворе определяли общепринятыми методами.

Результаты. Использование половолоконного мембранного элемента с пределом задерживания 20 кДа позволяет получить очищенный в 5,2 раза ультраконцентрат фильтрата культуральной жидкости *A. niger* ФФ-В4 с потерей по активности бета-фруктофуранозидазы – 0,5 %. Последующее фракционирование содержащихся в ультраконцентрате белков этиловым спиртом сначала в концентрации 50 об. %, а затем 66,7 об. % сопровождалось дальнейшим повышением чистоты препарата в 1,5 раза по сравнению с ультрафильтрацией или в 7,6 раза относительно фильтрата культуральной жидкости. При этом суммарные потери активности бета-фруктофуранозидазы оказались минимальными (5 %), а коэффициент чистоты ферментного белка (A_{280}/A_{260} нм) составил 0,98.

Заключение. Полученные результаты будут использованы при разработке рационального способа очистки бета-фруктофуранозидазы как важного технологического этапа производства отечественного биокатализатора.

БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПАНТЕНОЛА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ АКТИВАЦИЕЙ МЕТАБОЛИЗМА СУКЦИНАТА

О. В. Титко, В. А. Гуринович, Н. П. Канунникова, А. Г. Мойсеёнок

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Развитие энергетического дефицита, митохондриальной дисфункции и нитрозильно-окислительного стресса при ишемии структур ЦНС, приводящих к гибели нейронов и глиальных элементов, порождают фатальные неврологические синдромы и их осложнения (Gilmar, G. et.al 2021, Н.И. Нечипуренко, 2024). Стабильно высокий рост цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии обуславливает необходимость разработки новых инновационных решений предупреждения и лечения последствий ишемии головного мозга. Высокая протекторная активность D-пантенола (ПЛ), ксенобиотического предшественника кофермента А (КоА), при фокальной ишемии мозга (М. В. Онуфриев и др., 2010) и его эффект на экспрессию нейрональной NO-синтазы (А. С. Губейко и др., 2025) позиционируют систему КоА как метаболический буфер балансирования

внутримитохондриального процесса энергопродукции и антиоксидантной защиты, с одной стороны, и обеспечения реновации [Fe-S]-кластеров и гемовых структур через стабилизацию биосинтеза и использования сукцинил-КоА (А. Г. Мойсеёнок, 2023; Н. П. Канунникова, 2025).

Материалы и методы исследования. С целью выявления биоэнергетических механизмов, участвующих в реализации противоишемического эффекта ПЛ и его композиции с сукцинатом аммония (СА) в условиях экспериментальной ишемии головного мозга исследовались показатели активности ферментов ЦТК и пентозофосфатного пути (ПФП), системы КоА в больших полушариях и стволе головного мозга половозрелых крыс-самцов, которым внутрибрюшинно трижды (за 2 дня, за 1 день и за 40–50 мин до перевязки сонных артерий) вводили ПЛ (200 мг/кг) или его комплекс с СА (200 мг/кг) в условиях хлоралгидратного наркоза. В нейроструктурах, замороженных жидким азотом, исследовали активность ферментов ЦТК (аконитаза, сукцинатдегидрогеназа (СДГ), оксоглутаратдегидрогеназа (ОГДГ) и ПФП (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), 6-фосфоглюконатдегидрогеназа), а также концентрацию фракций КоА с использованием метода ВЭЖХ (В. А. Гуринович, 2011) после соответствующей пробоподготовки.

Результаты. В больших полушариях мозга по окончании эксперимента (3 сут) выявлена тенденция к снижению активности ОГДГ, совпадающей с существенным падением уровня свободного КоА и увеличением соотношения ацетил-КоА/КоА. В стволе головного мозга, напротив, наблюдался двукратный рост активности ОГДГ, тенденция к увеличению активности аконитазы и падения активности Г-6-ФДГ.

Применение ПЛ или его комплекса с СА не изменило активности аконитазы, СДГ в больших полушариях и стволе мозга, тогда как использованная композиция нормализовала активность ОГДГ как в больших полушариях, так и в стволе головного мозга. Уровень свободного КоА полностью восстанавливался при введении ПЛ и достигал максимальных значений при назначении композиции ПЛ+СА, хотя при этом соотношение ацетил-КоА/КоА оставалось достоверно сниженным.

Заключение. Полученные результаты указывают на таргетный эффект предшественника биосинтеза КоА − пантенола на ОГДГ-звено функционирования ЦТК в условиях ишемического повреждения митохондриального метаболизма и предполагают целесообразность сочетания этого препарата с сукцинатом, а также с другими модуляторами металлопротеома, направленными на стабилизацию биогенеза [Fe-S]-кластеров/гема при одновременном увеличении потенциала антиоксидантной защиты (Zhang D. et al., 2026., А. Г. Мойсеёнок и др., 2026).

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В ГИППОКАМПЕ МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ СУБХРОНИЧЕСКОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ЭТАНОЛА НА ФОНЕ НАНОКОМПЛЕКСА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И МОДУЛЯТОРОВ РЕДОКС-БАЛАНСА

А. А. Токарева[1], И. Н. Катковская[1], О. В. Титко[1], Н. П. Канунникова[1,2]

[1]Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь;

[2]Гродненский государственный университет им. Я.Купалы, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. В отличие от всех остальных нейроактивных соединений, которые влияют на специфические рецепторы в структурах мозга, этанол обладает также выраженным мембранотропным действием, вызывающим изменения активности не только нейротрансмиттерных систем, но и нарушения метаболических процессов и сдвиги редокс-баланса в клетках ткани мозга.

Цель. Оценка содержания ряда важнейших нейромедиаторов – ГАМК, гистамина, серотонина (5-ОТ), дофамина (ДА) и эндорфина – при субхронической алкогольной интоксикации в мозге крыс на фоне действия микроэлементов и модуляторов редокс-баланса.

Материалы и методы исследования. Эксперименты по изучению эффектов нанокомплекса микроэлементов и редокс-модуляторов при субхронической алкогольной интоксикации и последующей отмене этанола в гиппокампе мозга крыс, структуре мозга, участвующей в проявлении эйфоризирующего действия этанола и развитии зависимости от него. Изучение содержания нейротрансмиттеров – ГАМК, гистамина, 5-ОТ, ДА, эндорфина осуществляли с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА-наборы) фирмы BT LAB (Bioassay Technology Laboratory).

Результаты. Установлено, что субхроническая алкогольная интоксикация на фоне нанокомплекса проявилась снижением уровня гистамина, 5-ОТ и ДА, но отсутствием достоверных изменений содержания ГАМК и эндорфина в гиппокампе. Введение пантенола (ПЛ), ацетилцистеина (АЦ) или лактоферрина (ЛФ) привело к возвращению уровня 5-ОТ до значений в контроле, практически не оказало воздействия на содержание ГАМК, ДА и гистамина, но значительно повысило содержание эндорфина.

На фоне последующей отмены этанола произошло восстановление содержания ГАМК, гистамина и 5-ОТ до контрольных значений, тогда как уровень ДА остался на уровне значений при действии этанола, а содержание эндорфина оказалось значительно более высоким, чем в контроле и при алкогольной интоксикации. ПЛ и АЦ в значительной степени вернули содержание ДА и эндорфина к контрольным значениям.

Заключение. Введение токсической дозы этанола приводит к снижению содержания большинства изученных нейромедиаторов, которое не восстанавливается полностью после 5 дней отмены этанола. Исследованные нанокомплексы микроэлементов и модуляторы редокс-баланса способствуют коррекции содержания нейротрансмиттеров в мозге при алкогольной интоксикации и ее отмене.

КОНЪЮГАТЫ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ N-АЦЕТИЛГАЛАКТОЗАМИНА ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ В ПЕЧЕНЬ

Е. А. Улащик[1], А. С. Бабенко[2], В. А. Жогла[3], В. Ю. Бейнарович[1], А. Я. Догель[3], А. Н. Солдатенко[4], М. К. Кущин[4], Н. О. Ладик[4], Е. И. Лебедева[4], А. А. Щастный[5], А. Т. Щастный[5], О. Л. Шарко[1], В. В. Шманай[1]

[1] Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь;
[2] Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь; [3] Прайммтех, г. Минск, Республика Беларусь;
[4] Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь;
[5] Областной центр «Хирургия заболеваний печени и поджелудочной железы», г. Витебск, Республика Беларусь.

Актуальность. Малые интерферирующие РНК (миРНК) представляют собой перспективный инструмент селективного подавления экспрессии генов и создания таргетных олигонуклеотидных

препаратов. Одним из наиболее эффективных подходов к адресной доставке таких молекул в гепатоциты является конъюгирование с N-ацетилгалактозамином (GalNAc), обеспечивающим взаимодействие с асиалогликопротеиновыми рецепторами на поверхности клеток печени. Нами были разработаны и синтезированы GalNAc-содержащие реагенты, включая GalNAc(TEG)-твердофазные носители и производные, пригодные как для введения N-ацетилгалактозаминового кластера в процессе твёрдофазного синтеза, так и для постсинтетической модификации олигонуклеотидов. Ранее на их основе нами были получены GalNAc-конъюгированные миРНК, продемонстрировавшие эффективное подавление экспрессии целевых генов в биологических моделях, что подтвердило состоятельность платформы GalNAc(TEG) для адресной доставки в печень. Разработка таких носителей и соответствующих модифицированных миРНК представляет интерес для создания новых платформ терапевтических олигонуклеотидов.

Цель. Продемонстрировать возможности разработанных GalNAc-содержащих реагентов для конструирования и тестирования GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов в модели клеточной культуры.

Материалы и методы исследования. Для синтеза олигонуклеотидов использовали твёрдофазный носитель GalNAc(TEG)-CPG с размером пор 500 Å. Синтез проводили на автоматическом синтезаторе ASM-2000 по стандартному фосфорамидитному протоколу с введением химических модификаций, включая 2’-O-метильные, 2’-F и фосфоротиоатные звенья. После завершения синтеза олигонуклеотиды отщепляли от носителя, удаляли защитные группы и очищали методом ионообменной ВЭЖХ. Чистоту и состав полученных соединений контролировали с помощью масс-спектрометрии. В биологических исследованиях использовали культуру клеток C6 (глиома крысы). Трансфекцию проводили с применением катионного трансфекционного реагента GenJect™-40 в соответствии с рекомендациями производителя. Уровень экспрессии гена Nos2 оценивали методом ПЦР в реальном времени после обратной транскрипции.

Результаты. На основе GalNAc(TEG)-содержащего твёрдофазного носителя были получены химически модифицированные миРНК, направленные против мРНК гена Nos2. Использование твёрдофазного GalNAc(TEG)-носителя позволило получить целевые конъюгаты в формате, совместимом со стандартным синтезом терапевтических олигонуклеотидов.

Заключение. Полученные соединения были успешно очищены и охарактеризованы аналитическими методами, что подтвердило их пригодность для дальнейших биологических исследований. В клетках линии C6 введение GalNAc-модифицированных миРНК приводило к снижению уровня транскрипта Nos2, что свидетельствует о сохранении функциональной активности синтезированных конструкций.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЗИДОВУДИН (AZT), МЕЛАСОН (МЕЛАТОНИН) И ГЕПТРАЛ (SAME) НА СОСТОЯНИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Н. И. Филина

Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Влияние антиретровирусных препаратов (АРВП) на обмен моноаминов недостаточно исследовано. АРВП зидовудин (AZT), нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ), показывает широкий спектр эффектов и показан для лечения не только ВИЧ-инфекции.

Способность S-аденозил-L-метионина (SAMe) и мелатонина (MT) действовать как нейропротекторы открывает возможности для изучения этих молекул в качестве средств лечения патологий, вызванных АРВП.

Цель данной работы сравнить уровни серотонина, а также его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в гипоталамусе и стволе (мост и средний мозг) при воздействии лекарственного средства зидовудин (AZT), а также комбинаций «AZT+меласон (MT)» и «AZT+гептрал (SAMe)» для оценки возможного корригирующего эффекта мелатонина и SAMe в условиях эксперимента.

Материалы и методы исследования. Беспородные крысы-самцы были разделены на 4 группы: контрольную и три опытные по 7 особей в каждой группе. Животные 1-й опытной группы получали AZT в дозе 100 мг/кг/сутки 21 сутки («AZT»); 2-й группы – на фоне 21-суточного применения AZT в течение 14 суток мелатонин (3 мг/кг/сутки), начиная с 8-го дня применения AZT («AZT+MT»); 3-й группы – SAM (100 мг/кг/сут), начиная с 8-х суток применения AZT (21 сутки) («AZT + SAM»). Определение свободных аминокислот проводили с помощью обращеннофазной ВЭЖХ. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты. В стволе головного мозга крыс отмечено повышение содержания серотонина в 2,8 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем при воздействии AZT, при этом применение AZT совместно с SAMe и MT не нормализовало значение данного показателя до контрольных значений. Концентрация 5-ОИУК в тех же группах не изменялась достоверно по отношению к контролю.

В гипоталамусе влияние AZT на уровень серотонина не установлено. В группах «AZT+MT» и «AZT + SAM» наблюдался рост концентрации нейромедиатора в 2,6 и 1,9 раз соответственно в сравнении с «AZT» и контролем ($p < 0,05$) при отсутствии достоверных различий в содержании 5-ОИУК в указанных группах.

Заключение. Повышение уровня серотонина при применение MT и SAMe на фоне AZT может быть использовано для лечения и профилактики нейропсихиатрических осложнений (депрессия), вызванных АРВП.

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ ALCES ALCES, SUS SCROFA И CAPREOLUS PYGARGUS КАК ОСНОВА ДЛЯ ГЕОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ТЕРРИТОРИИ

Л. А. Хайрулина[1, 2], Л. Н. Белан[1, 2], Н. В. Барановская[3]

[1]Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа, Российская Федерация

[2]Кафедра ЮНЕСКО «Геопарки и территории устойчивого развития», Уфимского университета науки и технологий, г. Уфа, Российская Федерация

[3]Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Российская Федерация

Актуальность. Костные ткани млекопитающих накапливают широкий спектр макроэлементов, что позволяет использовать их как индикаторы геохимических особенностей региона. Целью данного исследования определить статистические параметры костной ткани Alces alces, Sus scrofa и Capreolus pygargus в Республике Башкортостан для выявления региональных особенностей накопления химических элементов в костях млекопитающих.

Выявление элементного состава костной ткани и сопоставление этих данных с природными и техногенными геохимическими обстановками открывает возможности для проведения комплекс-

ного геоэкологического мониторинга. Такой подход особенно актуален для Республики Башкортостан, где значительная металлогеническая специфика определяет выраженную природную геохимическую неоднородность территории. Дополнительным фактором выступает высокая техногенная нагрузка, связанная с развитием промышленности в регионе. В научной практике метод биоиндикации на территории Башкортостана применялся фрагментарно и локально. При этом костная ткань крупных диких млекопитающих, обитающих в естественных условиях, ранее не становилась объектом подобных исследований, что определяет научную новизну и междисциплинарную значимость работы на стыке биохимии, экологии и геоэкологии.

Результаты. Проведенный анализ методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой показал, что содержание P (медиана 51 712 мг/кг), Ca (медиана 181 901 мг/кг) и Mg (медиана 4041 мг/кг) значительно превышает среднероссийские значения, а коэффициенты концентрации составляют 5,8; 10 и 3,3 соответственно. Для Na (медиана 3496 мг/кг) и Cl (медиана 1238 мг/кг) зафиксированы пониженные коэффициенты концентрации (0,4). Для S и K коэффициенты концентрации близки к среднероссийским (1,4 и 1,3), при этом наблюдается высокая вариативность (диапазон S: 141–12 579 мг/кг; K: 156–2243 мг/кг), что отражает влияние локальных геохимических условий и подчёркивает необходимость учёта региональных особенностей при биомониторинге.

Заключение. Элементный состав костной ткани может быть использован как основа проведения для геоэкологических и биомедицинских исследований в регионе.

СТАБИЛИЗАЦИЯ БЕТА-СТРУКТУРЫ В ПЕПТИДЕ ИЗ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ВИРУСА ГРИППА A H1N1

У. В. Харитонова[1], М. С. Тарасик[2], В. В. Хрусталёв[1], О. В. Хрусталёва[2]

[1]Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

[2]Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Цель исследования заключалась в стабилизации бета-структуры пептида из активного центра нейраминидазы вируса гриппа A H1N1 путем внесения аминокислотных замен. Устойчивость бета-структуры проверяли методом кругового дихроизма (КД) на спектрографе Jasco J-1500.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования были синтетические пептиды: FWVELIRGRPEENTIWTSGSSISFC из области активного центра нейраминидазы вируса гриппа A H1N1, его вариант с заменой Leu5Ile FWVE**I**IRGRPEENTIWTSGSSISF и его вариант с двойной заменой Leu5Ile и Arg7Thr FWVE**I**I**T**GRPEENTIWTSGSSISFC. Каждый пептид растворяли в 0,01 М фосфатном буфере pH=7,4 в течении двух часов, затем удаляли не растворившийся материал путем центрифугирования (центрифуга GTR116C) при 15 000 оборотах в минуту, в течении 10 мин.

Полученные растворы подвергали центрифужной фильтрации с концентратором E-LK-001A с порогом отсечения 3 кДа. Спектры КД исходных растворов, фильтратов и фракций, не прошедших через фильтр, анализировали с помощью сервера BeStSel с учетом концентрации, рассчитанной с помощью коэффициента молярной экстинкции при 205 нм.

Результаты. Немодифицированный пептид в исходном растворе формирует бета-структуру (39,2 %), как и его фильтрат (31,8 %), но во фракции, которая не прошла через фильтр, обнаружена не только бета-структура (22,5 %), но и альфа-спираль (11,8 %). Модифицированные пептиды в

исходных растворах формировали исключительно бета-структуру: 37,2 % в пептиде с одной заменой и 35,4 % в пептиде с двумя заменами, так же, как и во фракциях, не прошедших через фильтр: 33,0 % и 38,7 % соответственно. Однако, в фильтрате пептида с единичной заменой помимо бета-структуры (17,7 %) обнаружена альфа-спираль (6,3 %). В аналогичной фракции пептид с двумя заменами формирует исключительно бета-структуру (45,1 %).

Заключение. Пептид с двумя аминокислотными заменами стал устойчив к переходу в альфа-спиральное состояние как при адсорбции на целлюлозе в высокой концентрации с последующей десорбцией, так и при разрушении олигомеров при прохождении через поры мембраны. В результате стабилизации вторичной структуры данного пептида стало возможным его использование в разработке синтетической вакцины против вируса гриппа A H1N1.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ-НФЕНК Б25КИ-46.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ НАРУШЕННОГО ПОЛНОГО ВНУТРЕННЕГО ОТРАЖЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ПЕПТИДОВ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ГИДРАТАЦИИ

В. В. Хрусталёв[1], О. В. Хрусталёва[2], У. В. Харитонова[1], С. П. Рубникович[2], А. Н. Стожаров[2]

[1]Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Вторичная структура белка зависит не только от его первичной последовательности, но и от характеристик среды, в которой он находится. Для определения вторичной структуры белка использовали метод инфракрасной спектроскопии.

Материалы и методы исследования. Запись спектров производилась с использованием двух приборов: 1) специализированного ИК спектрографа PROTA-3S (BioTools), с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (ИК НПВО) с нанесением капли раствора белка на алмазную подложку (гидрофобная поверхность) и 5 этапами записи по 200 спектров в процессе естественного подсыхания пробы (до частично гидратированного состояния); 2) спектрографа NEXUS (Thermo Nicolet) с приставкой диффузного отражения (ИК ДО) с нанесением капли раствора белка на алюминиевую фольгу (гидрофильная поверхность), высушиванием ее на воздухе и последующей записью 128 спектров.

Результаты. Синтетический пептид NEADYQAKLTAYQTELAR из главного адгезина *Streptococcus mutans* растворяли в 0,01 М фосфатном буфере pH=7,4 в концентрации 1 мг/мл. На спектре ИК НПВО в водном растворе максимум полосы амид I находился при 1641 $см^{-1}$, указывая на формирование пептидом бета-структуры. По мере высушивания максимум поглощения амид I сместился на 1659 $см^{-1}$, что, по разным источникам, может интерпретироваться и как признак наличия альфа-спирали, и как признак образования петли, а затем на 1657 $см^{-1}$, что однозначно трактуется как признак формирования им альфа-спирали. На спектре ИК ДО раствора того же пептида, но высушенного на фольге, наблюдались два пика при 1624 $см^{-1}$ (низкий) и при 1674 $см^{-1}$ (высокий), указывая на формирование межмолекулярной бета-структуры с большим содержанием бета-поворотов.

Заключение. Метод ИК НПВО на приборе PROTA-3S, в отличие от ИК ДО, даёт широкий спектр возможностей изучения влияния как степени гидратации, так и характера поверхности для адсорбции на формирование вторичной структуры пептидов. Для использования структурно неустойчивого пептида из фрагмента главного адгезина *Streptococcus mutans* в качестве вакцинного антигена необходима модификация его первичной последовательности, которая позволит добиться сохранения одной и той же вторичной структуры в разных состояниях.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ AJUGA TURKESTANICA И TRIBULLUS TERRESTRIS, А ТАКЖЕ КАПСУЛЫ “VIAREN”

А. Х. Хужимов

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность: Возрастает спрос на биологически активные добавки на основе лекарственных растений. Туркестерон и протодиосцин, содержащиеся в Ajuga turkestanica и Tribulus terrestris, имеют высокое значение, поэтому актуальны их определение методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, оптимизация экстракции и анализ состава капсулы «Viaren» [1, 4].

Цель. Определение биологически активных веществ в экстрактах Ajuga turkestanica и Tribulus terrestris и капсуле «Viaren» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материалы и методы исследования. Для выделения биологически активных веществ из растительного сырья Ajuga turkestanica и Tribulus terrestris применяли мацерацию, перколяцию и ультразвуковую экстракцию. В качестве экстрагентов использовали водно-этанольные растворы различной концентрации, что позволило подобрать оптимальные условия извлечения целевых соединений. Полученные экстракты тщательно фильтровали, очищали от механических примесей и подготавливали к последующему анализу.

Количественное определение основных биологически активных веществ – туркестерона и протодиосцина – проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на системе Agilent с использованием колонки C18. Хроматографический анализ осуществляли при строго заданных условиях, включая температуру, скорость потока и выбранные длины волн детектирования. Идентификацию и количественную оценку веществ выполняли по времени удерживания и площади пиков. Полученные данные обрабатывали с применением математических методов и проводили сравнительный анализ результатов.

Результаты: Оптимизированы условия выделения биологически активных веществ из Ajuga turkestanica и Tribulus terrestris. Для обоих растений наиболее эффективным растворителем оказался 70 % этанол. Максимальное содержание туркестерона составило 2,69 %, протодиосцина – 26,55 %. Для экстракции эффективны ультразвуковой метод, мацерация и перколяция. В капсуле «Viaren» выявлено 2,21 % туркестерона и 56,66 % сапонинов (в пересчёте на протодиосцин).

Заключение. Оптимизированы условия выделения биологически активных веществ из Ajuga turkestanica и Tribulus terrestris. Метод ВЭЖХ обеспечил определение туркестерона и протодиосцина. Эффективность экстракции зависит от условий процесса. Установлено их содержание в капсуле «Viaren».

КОРРЕКЦИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ ГЕМА МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕМИЕЛИНЕЗАЦИИ КУПРИЗОНОМ

А. С. Черемисин, Ж. В. Мотылевич, А. М. Гостев, И. Н. Катковская, А. Г. Шляхтун, В. В. Цитко, Н. П. Канунникова, А. Г. Мойсеёнок

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Моделирование процесса демиелинизации, ключевого фактора наряду с нейровоспалением в развитии нейродегенеративной патологии, в последние годы дополнено воздействием на процессы функционирования металлопротеома. В их числе – применение купризона, лигандирующего медь-содержащие белки энергетического каскада и антиоксидантной защиты, важнейших компонентов окислительно-восстановительного баланса (цитохром-с-оксидаза, супероксиддисмутаза (СОД) и др.). Воздействие купризона на металлопротеом изучено недостаточно, хотя не вызывает сомнения его применение в моделях для изучения средств с демиелинизирующей активностью (Н. А. Мельник, И. Ф. Лабунец, 2015; Е.В. Предтеченская и др., 2018).

Целью работы было изучение микроэлементного статуса при хроническом воздействии купризона и соединений, влияющих на процесс метаболизма гема (предшественников сукцинил-КоА).

Материалы и методы исследования. На 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar в течение 3 недель воспроизводили стандартную модель демиелинизации купризоном (потребление 0,3%-го раствора купризона с питьевой водой), сочетающуюся с назначением в течение третьей недели эксперимента композиции пантенола (ПЛ) в дозе 50 мг/кг, сукцината аммония (СА) в дозе 100 мг/кг или композиции ПЛ+СА, дополненных лактоферином (ЛФ) в дозе 100 мг/кг и наножелезом (НЖ) в дозе 25 мг/кг. По окончанию эксперимента в цельной и сыворотке крови, печени и стволе мозга исследовали содержание микроэлементов, используя метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе NexION2000B (США). Степень развития нейротоксичности контролировали показателями окислительного стресса (ОС) в печени, стволе мозга и системе кровообращения. Морфологическое исследование периферических нервов выявило периневральный воспалительный процесс.

Результаты. В цельной крови животных, подвергнутых воздействию купризона, проявились маркёры ОС – значительная и достоверная активация каталазы и СОД и, напротив, снижение активности обоих ферментов в сыворотке крови. Некоторое увеличение их активности наблюдалось в печени и сопровождалось увеличением S-глутатионирования белков. Указанные изменения полностью или частично нивелировались в группах животных, которым назначали предшественники сукцинил-КоА как инициаторы биогенеза гемовых структур.

Интоксикация купризоном привела к дисбалансу микроэлементного статуса в кровообращении, более выраженному в плазме, нежели в цельной крови. Наблюдалось падение уровня Cr, Mn (4-кратно), Fe, Co, Cu, Se, Mo в плазме и Fe, Cu, Zn в цельной крови. Эти изменения не корригировались предшественниками сукцинил-КоА в плазме крови, но предупреждались в цельной крови, указывая на роль эритроцитарного фактора в стабилизации микроэлементного баланса организма. В стволе мозга падение уровня Mn, Se и Mo оказалось устойчивым при воздействии купризона и свидетельствовало о важной роли металлопротеинов (СОД, глутатионпероксидаза, сульфитоксидаза, ксантиноксидаза) в инициировании процесса демиелинизации. Купризоновая интоксикация повлекла сопутствующие изменения водно-электролитного баланса, что проявилось в падении относительной массы печени, селезёнки и сдвигах в распределении макроэлемента Mg, однако микроэлементный спектр печени выявил его относительную стабильность, за

исключением некоторого роста Fe и падение Cr, что предупреждалось назначением комплекса ПЛ+СА.

Заключение. Полученные результаты указывают на широкий диапазон изменений микроэлементного баланса при использовании купризона как демиелинизирующего фактора, затрагивающего статус металлопротеинов и систему антиоксидантной защиты и не подверженных таргетному потреблению Fe и Cu в энергопродуцирующих системах митохондрий.

ПРЕСНОВОДНЫЕ МОЛЛЮСКИ КАК МОДЕЛЬНЫЕ ОРГАНИЗМЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРИКЛАДНЫХ ПРОБЛЕМ БИОХИМИИ

А. А. Чиркин, Т. А. Толкачева, О. М. Балаева-Тихомирова, П. Ю. Пинчук, Е. И. Кацнельсон, М. В. Вишневская

Витебский государственный университет имени П. М. Машерова, г. Витебск, Республика Беларусь

Актуальность. Эксперименты на высших млекопитающих требуют строгого этического контроля. Для пресноводных моллюсков таких жестких требований нет, что делает их удобной моделью для исследований. Однако их биохимический ответ на химические и физические факторы изучен недостаточно.

Цель. Оценить биохимические показатели двух видов пресноводных моллюсков – прудовика обыкновенного (*Lymnaea stagnalis*) и катушки роговой (*Planorbarius corneus*) при воздействии этанола, стрептозотоцина, этионина и ионизирующего излучения, а также при естественном загрязнении водоемов.

Материалы и методы исследования. В работе использовали более 2000 моллюсков. В гемолимфе и гепатопанкреасе определяли глюкозу, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), активность лизосомальных ферментов (спектрофотометрия), а также аминокислотный состав (ВЭЖХ). Гомологию ферментов оценивали методами биоинформатики.

Результаты. При анализе проб воды у обоих видов моллюсков из загрязненных водоемов по сравнению с контролем установлено снижение ЛПВП и повышение глюкозы и триглицеридов. Это позволяет предположить, что в воде есть загрязнители, которые вызывают усиленный синтез стероидных гормонов из холестерола (признак хронического стресса и активации глюконеогенеза). Кроме того, наблюдаемые изменения могут указывать на начальные стадии повреждения гепатопанкреаса, что ведет к ослаблению обратного транспорта холестерола в составе ЛПВП. Повышение уровня триглицеридов в гемолимфе прудовика обыкновенного, вероятно, связано с мобилизацией долгосрочных липидных резервов в условиях снижения глюкозы. Установлено, что этанол, стрептозотоцин, этионин и облучение изменяют углеводно-липидный обмен и лизосомальную активность у моллюсков, повторяя ключевые черты метаболического стресса позвоночных животных. Результаты биоинформационного анализа подтверждают гомологию более 100 ферментов лизосом, гликолиза и пентозофосфатного пути между моллюсками и млекопитающими, что объясняет сходство биохимических реакций на молекулярном уровне.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать пресноводных моллюсков как перспективных модельных организмов для прикладной биохимии, в частности, для изучения стресс-индуцированных изменений метаболизма и скрининга токсикантов.

ЛИПИДОМНЫЙ АНАЛИЗ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОБРАЗЦАХ БИОПСИИ КОЖИ КРЫС В МОДЕЛИ ОСТРОЙ ФАЗЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА

М. С. Чумаченко, Е. О. Корик, И. В. Семак
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Исследование липидома при воспалительных заболеваниях кожи актуально, так как изменения состава липидов напрямую связаны с нарушением кожного барьера – одного из основных факторов патогенеза воспаления. Несмотря на высокую распространенность дерматозов, работ по липидомному анализу кожи в норме и при патологии на настоящий момент крайне мало. Вместе с тем расширение исследований с применением современных «омных» технологий необходимо для поиска новых биомаркеров и совершенствования протоколов лечения.

Цель. Провести сравнительный анализ метаболомных профилей суммарной фракции жирных кислот (ЖК) кожи при моделировании острой фазы аллергического контактного дерматита у крыс.

Материалы и методы исследования. Для моделирования аллергического контактного дерматита (АКД) использовали 2,4-динитрохлорбензол (1,5 %) растворенный в смеси (ацетон: оливковое масло (4:1)), который наносили на выбритый участок кожи (3×3 см) в межлопаточной области крыс. Продолжительность эксперимента – 7 суток. Экстракцию липидов из образцов биоптатов кожи и их дериватизацию проводили общепринятыми методами, концентрацию метиловых эфиров жирных кислот (ЖК) определяли с помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (Agilent Technologies, США).

Результаты. При моделировании острой фазы АКД в коже снижалось содержание масляной, стеариновой, α-линолевой, эйкозапентаеновой кислот. Уровни миристиновой, миристоолеиновой и линолевой ЖК достоверно повышались по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Развитие АКД сопровождается снижением уровней противовоспалительных ω-3 ненасыщенных жирных кислот: α-линоленовой (в 1,21 раза) и эйкозапентаеновой (в 1,23 раза). Обнаруженное снижение концентрации стеариновой ЖК представляет особый интерес с учетом ее влияния на активность макрофагов CD11c+ в коже. Рост уровня противовоспалительной миристоолеиновой кислоты (C14:1) сопровождался сочетанным повышением в 1,2 раза содержания линолевой кислоты (C18:2n6c) – провоспалительной ω-6 полиненасыщенной ЖК. Повышение уровня миристиновой кислоты (C14:0) можно рассматривать как благоприятный признак, учитывая ее иммуномодулирующие и антибактериальные свойства.

Заключение. Острая фаза АКД характеризуется дисбалансом про- и противовоспалительных ЖК в коже. На фоне роста ω-6 ЖК отмечено повышение уровней миристоолеиновой и миристиновой кислот, что, вероятно, отражает компенсаторный ответ на воспаление.

УЧАСТИЕ РЕГУЛЯТОРОВ CBL И GALR PECTOBACTERIUM VERSATILE В КОНТРОЛЕ ВИРУЛЕНТНОСТИ

М. А. Шарангович, И. В. Гаргун, Е. А. Николайчик
Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Фитопатогенные бактерии рода *Pectobacterium* характеризуются наличием многокомпонентной системы, обеспечивающей деградацию полимеров растительной клеточной стенки, транспорт продуктов распада внутрь клетки, и включение их в метаболизм. Хотя представления о контроле этих процессов сформировались, нельзя назвать их завершенными. Из более чем 300 транскрипционных регуляторов *Pectobacterium* подавляющее большинство не изучено. А для тех, что имеют охарактеризованные ортологи в других организмах, альтернативные функции зачастую не предполагают. В докладе представлены результаты анализа двух таких регуляторов, Cbl и GalR *P. versatile* 3-2. Для Cbl *Escherichia coli* показана лишь вовлеченность в контроль двух оперонов, чьи продукты участвуют в метаболизме серы (*ssuEADCB* и *tauABCD*). Для GalR *E. coli* описан прямой контроль генов метаболизма галактозы *galETKM, galR, galS, galP, mglBAC*.

Материалы и методы исследования. Влияние инактивации *cbl* на экспрессию генов определяли с помощью РНК-секвенирования. Данные обрабатывали с применением пакета edgeR. Ауторегуляторный сайт Cbl определяли с помощью ДНКазного футпринтинга. Поиск потенциальных сайтов связывания GalR осуществляли с помощью SigmoID. Последующую экспериментальную верификацию делали методом EMSA. Белки для анализа получали в клетках *Escherichia coli* BL21(DE3).

Результаты. Для обоих регуляторов показана вовлеченность в контроль пектолитических генов. Так, дифференциальную экспрессию у мутанта *cbl* продемонстрировали гены, чьи продукты участвуют во внеклеточных (*pelB*, *ganB*) и внутриклеточных (*ogl*, *kduD*, *kdgF, kdgK*) этапах утилизации пектина, а также в транспорте (*togN*) продуктов распада внутрь клетки. Всего выявлено не менее 45 дифэкспрессируемых на фоне мутации генов. Данные секвенирования и ДНКазного футпринтинга позволяют сделать заключение, что Cbl репрессирует собственный ген, связываясь в области на 47-138 пар нуклеотидов выше точки инициации транскрипции

Сайты связывания GalR, помимо генов пути утилизации галактозы, выявлены перед генами утилизации галактана (*ganE, ganL*), в регуляторной области дивергона *glk-OA04_14810*.

Заключение. Таким образом, очевидно, что функции *cbl* в *P. versatile* не ограничиваются контролем генов серного метаболизма, а возможно даже и не включают таковой. GalR *P. versatile* также имеет дополнительные регуляторные мишени по сравнению с *E. coli*. Результаты работы расширяют горизонт знаний о контроле вирулентности *Pectobacterium*.

МОДЕЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРОВИ СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СПОРТА

Н. В. Шведова, Н. Б. Медянцева, А. Н. Будко, Т. Л. Лебедь
Республиканский научно-практический центр спорта,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В современной системе подготовки высококвалифицированных спортсменов актуальным является создание модельных характеристик биохимических показателей крови, что позволит прогнозировать изменение работоспособности в соответствии с объемом, интенсивностью, направленностью физических нагрузок.

Цель. Провести сравнительный анализ биохимических показателей крови как модельных характеристик для спортсменов различных видов спорта.

Материалы и методы исследования. В ходе работы изучены биохимические показатели крови спортсменов национальных и сборных команд Республики Беларусь. Забор крови осуществлялся утром натощак спустя не менее 12 часов отдыха после тренировки. Отбор показателей был направлен на получение данных о динамике и качестве восстановительных процессов в организме.

Результаты. Для спортсменов различных дисциплин характерен широкий разброс индивидуальных значений: регистрировались показатели как крайне низкие, так и существенно превышающие референсные границы. Тем не менее, медианные значения и межквартильный интервал (25%–75%) во всех группах видов спорта практически по всем параметрам находились в пределах клинической нормы.

Адаптация к действию физических нагрузок у спортсменов мужского пола характеризуется в большей степени поддержанием на постоянном уровне показателей, характеризующих углеводный и липидный обмен (триглицериды, холестерин), у женщин – показателей минерального (магния, кальция, сывороточного железа) и белкового обменов.

У мужчин большая мышечная масса ассоциирована с тестостерон-стимулированной активностью липазы и более высокой концентрацией триглицеридов. Считается, что у женщин преобладает липолиз в покое, обеспечивающий стабильную энергетику, приводящий к более низким показателям триглицеридов. Женский организм также отличается большей склонностью к сохранению минерального и белкового гомеостаза благодаря эстроген-зависимому синтезу транспортных белков (трансферрина, альбумина), потребностям репродуктивной функции и меньшему объему мышечной массы.

Сравнительный анализ модельных биохимических характеристик крови выявил различия между спортсменами циклических дисциплин и единоборств. У мужчин концентрация мочевины выше в единоборствах, чем в циклических видах, за исключением биатлона и вольной борьбы, где отмечается обратная зависимость. Более высокие значения мочевины у борцов отражают активный катаболизм белка. Активность креатинкиназы (КФК) выше у цикликов вследствие продолжительной работы на выносливость, однако в единоборствах (вольная борьба, бокс) медианы КФК превышают показатели спортсменов-цикликов. Активность аспартат- и аланинаминотрансферазы существенно не различались среди спортсменов различных видов спорта.

У всех обследованных спортсменов концентрации железа, кальция и магния демонстрировали сходные значения. Показатели ферритина и трансферрина находились на высоком уровне у всех представителей циклических видов спорта. Низкие значения железа регистрировались только у женщин, занимающихся академической греблей, что свидетельствует о наличии риска железодефицита в данном виде спорта. Уровень общего белка у большинства спортсменов соответствовал оптимальным значениям.

У мужчин-спортсменов наиболее высокие показатели тестостерона выявлены в биатлоне, что, вероятно, обусловлено сочетанием аэробной работы и высокоинтенсивных нагрузок. Уровень кор-

тизола различался в зависимости от вида спорта: оптимальный – в конькобежном спорте, повышенный – у легкоатлетов и биатлонистов. Бег создает высокую ударную нагрузку на опорно-двигательный аппарат, стимулируя активность оси гипоталамусгипофиз-надпочечники. В конькобежном спорте скольжение снижает эксцентрическую нагрузку и уменьшает воспалительные реакции.

Заключение. Проведенный анализ выявил как общие закономерности, так и специфические особенности биохимического профиля, обусловленные полом, видом спорта и характером нагрузки. Полученные данные позволяют использовать модельные характеристики биохимических показателей крови для прогнозирования работоспособности и коррекции тренировочного процесса у спортсменов различных видов спорта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ СФАГНОВЫХ МХОВ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

М. М. Шикло [1], Н. В. Бесараб [1], А. В. Колубако [1], А. В. Кручонок [2]

[1]Белорусский государственный университет, биологический факультет, г. Минск, Республика Беларусь

[2]Институт экспериментальной ботаники НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Мхи рода *Sphagnum* (сфагнум) являются признанными «инженерами экосистемы», их видовая идентификация имеет значение для природоохранной деятельности.

Торфяные болота во всем мире признаются одним из наиболее значимых в экологическом отношении и вместе с тем уязвимым типом естественных биотопов. Беларусь является обладательницей значительного количества таких территорий под водно-болотными угодьями. Беларусь со странами Балтии и Скандинавии являются последними хранителями естественных болот в Европе. Из-за избыточной мелиорации на протяжении XX века, важными задачами сегодняшнего дня является возвращение болотных угодий к изначальному гидрорежиму и к традиционному способу ведения хозяйственной деятельности на этих территориях.

Сфагновые мхи играют ключевую роль в формировании и функционировании верховых болот. Эти растения обладают уникальными биохимическими и физиологическими свойствами, которые способствуют накоплению торфа, поддержанию гидрорежима и кислотной среды (pH 3–4,5) и связыванию углерода, делая верховые болота важными резервуарами углерода в биосфере.

Целью исследования являлась идентификация изолята сфагнума, обнаруженного по координатам 55.49587, 27.79601, Республика Беларусь, Витебская область, Миорский район, ГПУ «Республиканский заказник «Ельня» по морфологическим признакам и методом ДНК-баркодирования.

Материалы и методы исследования. Выделение хромосомной ДНК сфагнума осуществляли CTAB-методом. Для идентификации сфагнума на геномном уровне использовали основной ДНК-баркод растений – последовательность внутреннего транскрибируемого спейсера (*ITS*) ядерной рибосомной ДНК. Для ПЦР использовали праймеры ITSp3 (YGACTCTCGGCAACGGATA) и ITSu4 (RGTTTCTTTTCCTCCGCTTA), фланкирующие область *ITS2*. Секвенирование проводили по методу Сэнгера с помощью генетического анализатора «НАНОФОР-05» (ООО «НПФ «Синтол» и ИАП РАН). Поиск подобных последовательностей в базе данных GenBank осуществляли с помощью инструмента blastn на сайте NCBI.

Результаты. Изолят был получен 13.09.2025 и был гербаризирован. При сравнении полученной последовательности *ITS2* изолята с опубликованными в базе данных GenBank наибольший уровень

гомологии обнаружен у последовательностей мхов *Sphagnum angustifolium* NF24/15, *S. angustifolium* N2/37, *S. angustifolium* N4/1, *S. angustifolium* N4/5 и *S. angustifolium* N2/10. По результатам ДНК-баркодирования изолят сфагнума можно отнести к виду *S. angustifolium*. Растение средних размеров, зеленые или зеленовато-бурые до буроватых. Стеблевые листья 0,4–0,8 мм дл. и почти такой же ширины, треугольно-языковидные, часто неравнобокие с закругленной или немного усеченной верхушкой. Гиалиновые клетки обычно без волокон и пор. Веточные листья прилегающие, со слегка отогнутыми кончиками 0,8–1,2 мм дл. и 0,3–0,5 мм шир., узколанцетные, постепенно суженные в узкую верхушку.

Заключение. Гиалиновые клетки на наружной стороне листьев обычно с немногими или более многочисленными порами в углах и иногда на комиссурах. Хлорофиллоносные клетки на срезе треугольные или трапециевидные.

РОЛЬ K^+-КАНАЛОВ GORK В УСТОЙЧИВОСТИ МОДЕЛЬНЫХ РАСТЕНИЙ К УФ-ИЗЛУЧЕНИЮ

Ю. С. Шкадрович, В. С. Мацкевич, В. В. Самохина

Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Применение ультрафиолетового (УФ) излучениея в коротковолновом диапазоне представляет собой эффективный физический метод дезинфекции, который широко используется в растениеводстве для обеззараживания поливной воды, борьбы с вредителями в теплицах и обработки поверхностей растений. Тем не менее, чрезмерная экспозиция растений в УФ может вызывать ряд токсических эффектов, включая фотобиологические повреждения биомолекул, нарушение биохимических процессов и индукцию окислительного стресса. В связи с этим актуальным является оценка цитофизиологических изменений, которые возникают у растений под влиянием различных обработок УФ (время, диапазон, мишень) и изучением механизма его действия, в частности вовлечение ион-транспортных систем. Среди последних особое место занимает наружу выпрямляющий K^+-канал GORK, обеспечивающий выход K^+ из клеток растений и влияющий на их стрессоустойчивость. **Целью** работы было выявление роли K^+-канала GORK в формировании устойчивости высших растений к различным уровням УФ-излучения.

Материалы и методы исследования. Для оценки воздействия ультрафиолета на высшие растения было разработано два вида ростовых тестов с использованием модельного объекта *Arabidopsis thaliana*, когда УФ-диодом (в области 250–315 нм) обрабатывались семена и 5-дневные проростки арабидопсиса.

Результаты. Было показано, что облучение УФ влияет на рост корня арабидопсиса, при этом эффект зависит от длительности обработки. Было показано, что обработка проростков УФ достоверно ингибировала прирост корней арабидопсиса дикого типа, начиная с 5 мин облучения. Степень ингибирования усиливалась с увеличением времени. У нокаута по K^+-каналу GORK наблюдался схожий с диким типом эффект при действии УФ свыше 10 мин, однако кратковременное облучение в течение 1 минуты увеличивало прирост корней арабидопсиса на 20%. Также было показано, что через 5 суток адаптации после воздействия УФ в корнях арабидопсиса дикого типа экспрессия *Gork* увеличивалась в 2 раза в случае продолжительности обработки 1 и 3 мин и снижалась на 55–70 % при 30 и 60 мин.

Заключение. Таким образом, было установлено, что K^+-канал GORK имеет ключевое значение в формировании ответной реакции на воздействие УФ.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ № Б25М-044 «Установление роли K^+-каналов в устойчивости высших растений к УФ-излучению» (Рег.№ 20250978) и Министерства образования «Характеристика адаптивных реакций высших растений при воздействии холодной плазмы атмосферного разряда в условиях биотического стресса с целью разработки способов прайминга, повышающих устойчивость растений к патогенам» в рамках ГПНИ «Конвергенция-2030».

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ РОДА *RHODOTORULA* ДЛЯ ФЕРМЕНТАЦИИ ПОСЛЕСПИРТОВОЙ БАРДЫ

Е. А. Шляхотко, Л. И. Сапунова, А. А. Шепшелев

Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Беларусь

Актуальность. Одной из бюджетобразующих отраслей экономики Республики Беларусь является производство этилового спирта из зерна злаковых культур. При этом образуется побочный продукт – скоропортящаяся послеспиртовая барда (далее барда), которая содержит трудноперевариваемые фракции клетчатки (6,6–12,5 %) и белка (25–37 %), представленного глютеном, и традиционно используется в рационах сельскохозяйственных животных. Эффективным способом повышения кормовых достоинств барды представляется ее обработка микроорганизмами-продуцентами ферментов, которые участвуют в деструкции ее антипитательных веществ с образованием легкоперевариваемых компонентов.

Целью. Скрининг среди представителей рода *Rhodotorula* перспективных штаммов для ферментации барды и оптимизация условий процесса.

Материалы и методы исследования. В работе использовали микроорганизмы из Белорусской коллекции непатогенных микроорганизмов, образцы барды с содержанием сухих веществ 10–12 %, pH 3,3–4,5 или pH 5,5, показатель химического потребления кислорода (ХПК) – 100–235 тыс. мгO_2/л.

Скрининг микроорганизмов, продуцирующих деполимеразы трудногидролизуемых некрахмалистых полисахаридов и белков растительного происхождения, проводили чашечным методом. Микробную обработку барды исходной или скорректированной до pH 5,5 кислотности проводили при 20–30 °C в течение 3–7 сут в стационарных или глубинных (при интенсивности перемешивания 100, 150, 200, 250 об/мин) условиях.

Содержание белка, сухих и редуцирующих веществ, показатель ХПК определяли общепринятыми методами. Результаты являются усредненными данными не менее 2 опытов, выполненных в трехкратной повторности.

Результаты. В итоге выполненных исследований отобраны штаммы БИМ Y-10, БИМ Y-159, БИМ Y-167 дрожжевого гриба *Rhodotorula glutinis* – продуценты ферментов, катализирующих реакции гидролиза трудногидролизуемых компонентов барды. Установлены наиболее благоприятные условия для роста штаммов и ферментации содержащихся в барде питательных компонентов, – температура 25–30 °C, интенсивность перемешивания 200–250 об/мин, длительность ферментации – 5–7 сут. Среди исследуемых культур штамм *R. glutinis* БИМ Y-167 выделялся максимальной эффективностью ферментации как нативной (pH 3,3–4,5), так и обработанной гидроксидом натрия (pH 5,5) барды. В оптимальных условиях микробной ферментации (25 °C, 200 об/мин, 5 сут) содержание редуцирующих веществ, белка и показатель ХПК в жидких фракциях барды снижались соответственно на 93, 36,8 и 76,5 %, а концентрация сырого протеина и сырого жира в твердых фракциях повышалась на 5,9±0,5 и 11,5±0,5 % по сравнению с контролем.

Заключение. Результаты свидетельствуют о перспективности использования дрожжевых грибов рода *Rhodotorula* для повышения питательной ценности барды.

ЭКСПРЕССИЯ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДА, В ПРИЛЕЖАЩЕМ ЯДРЕ У ЛИЦ С РАССТРОЙСТВАМИ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

А. Г. Шляхтун [1], В. Ч. Полубок [1], А. Ю. Павлюковец [1,2], Е. Ф. Радута [1], Ж. В. Мотылевич [1]

[1]Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь
[2]Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Этанол-опосредованное истощение пула НАД, критически важного кофермента для энергетического метаболизма и репаративных процессов, является одним из ключевых звеньев патогенеза алкогольной нейротоксичности. НАД-зависимые ферменты участвуют в нейропластичности и регуляции системы вознаграждения. Прилежащее ядро является центральным элементом формирования аддиктивного поведения, поэтому изменения экспрессии ферментов НАД-метаболизма могут быть критически важны для понимания патогенеза расстройств употребления алкоголя (alcohol use disorder, AUD).

Цель. Изучение экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме НАД, в прилежащем ядре у лиц с AUD.

Материалы и методы исследования. Использованы данные РНК-секвенирования GSE253155 из репозитория GEO (C. Willis et al., 2025). Исследование включало образцы, полученные *post mortem* от 114 человек, у 58 из которых был поставлен диагноз AUD в соответствии с DSM-5. В анамнезе у лиц контрольной группы не было симптомов AUD, а содержание этанола в крови на момент смерти было <0,6 ‰. Дифференциальную экспрессию 26 генов ферментов метаболизма НАД (*Nampt, Nmnat(1-3), Ido1, Tdo2, Qprt, Nadsyn1, Nmrk(1-2), Nadk, Nnt, Cd38, Parp1, Parp2, Sirt(1-6), Bst1, Sarm1, Enpp1, Macrod1, Macrod2*) оценивали с помощью пакета DESeq2 в среде R. Статистическая модель включала фактор диагноза (здоровые *vs* AUD), а также ковариаты пола и возраста. Для оценки связи возраста с уровнем экспрессии рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r). Значения p были скорректированы на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга.

Результаты. После коррекции на множественные сравнения ни один из 26 изученных генов не показал достоверных изменений в прилежащем ядре ни у мужчин, ни у женщин с AUD. Однако при анализе нескорректированных p-значений выявлены следующие тенденции. У женщин с AUD отмечено снижение экспрессии CD38 в 1,48 раза (log2FC = –0,57, p = 0,018), TDO2 в 2,65 раза (log2FC = –1,40, p = 0,023) и QPRT в 1,26 раза (log2FC = –0,33, p = 0,047). У мужчин с AUD наблюдается снижение экспрессии SIRT1 в 1,21 раза (log2FC = –0,27, p = 0,021) и SIRT2 в 1,22 раза (log2FC = –0,28, p = 0,019).

В контрольной группе женщин не обнаружено значимых корреляций возраста с экспрессией изученных генов. В группе женщин с AUD обнаружено, что с возрастом резко снижается экспрессия QPRT (r = –0,745, p = 0,034) и увеличивается NADSYN1 (r = +0,770, p = 0,026).

В контрольной группе у мужчин возраст сильно коррелирует с экспрессией изученных генов, в частности, с возрастом снижается экспрессия NADK (r = –0,545, p = 0,001), SIRT2 (r = –0,367,

p = 0,039), PARP1 (r = –0,386, p = 0,029), NMNAT1 (r = –0,403, p = 0,022). У мужчин с AUD все перечисленные корреляции становятся статистически незначимыми. Нормальная возрастная регуляция нарушается, за исключением NNT: сохраняется отрицательная корреляция с возрастом (r = –0,400, p = 0,010) – аналогично контролю (r = –0,301, p = 0,085).

Заключение. Анализ нескорректированных p-значений выявил полоспецифичные тенденции к снижению экспрессии ряда ключевых ферментов, поддерживающих НАД-гомеостаз, в прилежащем ядре при AUD. У мужчин с AUD выявлено выраженное нарушение нормальной возрастной регуляции экспрессии генов НАД-метаболизма. Полученные данные указывают на необходимость дальнейших исследований с расширенной выборкой и функциональной валидацией.

Исследование выполнено в рамках задания 11.1.9 «Молекулярные механизмы и протекторный потенциал модуляторов биосинтеза никотинамидадениндинуклеотида при алкоголь-индуцированном поражении центральной нервной системы» (договор № 2026-29-116 от 10.03.2026).

ПОКАЗАТЕЛИ ИОННОГО СОСТАВА СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

К. С. Юнкинд, Л. В. Бельская

Омский государственный педагогический университет,
г. Омск, Российская Федерация

Актуальность. Электролитный состав биологических жидкостей имеет важное значение для поддержания гомеостаза в организме человека. Оптимальное содержание катионов и анионов (K, Na, Ca, Cl, F и др.) является решающим для протекания биохимических реакций, а также для проведения нервных импульсов и многих других процессов. Изменение этого равновесия может привести к серьезным нарушениям физиологических процессов.

Для мужчин и женщин значения концентраций ионов будут различны в силу влияния специфичных гормонов на водно-электролитный обмен, из-за чего использование универсальных референсных значений не может быть реализовано.

Цель. Изучить влияние гендерных особенностей на количественное содержание ионов в смешанной слюне у здоровых людей.

Материалы и методы исследования. Исследованы содержания катионов (NH_4^+, K^+, Na^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}) и анионов (Cl^-, NO_2^-, SO_4^{2-}, NO_3^-, F^-, PO_4^{3-}) в образцах слюны 120 здоровых добровольцев (75 женщин (♀), 45 мужчин (♂)). Измерения проводились с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель-105М» (Люмэкс, Санкт-Петербург, Россия).

Результаты. В группе мужчин статистически значимо увеличены концентрации аммония, калия и натрия (медианные значения: аммоний – 168,9 ♂ vs. 105,4 ♀, p = 0,0001; калий – 636,5 ♂ vs. 485,8 ♀, p < 0,0001; натрий – 171,6 ♂ vs. 128,3 ♀, p = 0,0009). В то время как концентрации ионов магния, сульфатов и фторидов у мужчин, напротив, понижаются (медианные значения: магний – 2.25 ♂ vs. 3.51 ♀, p = 0,0060; сульфат – 16.54 ♂ vs. 27.51♀, p < 0,0001; фторид – 0.99 ♂ vs. 3.06 ♀, p < 0,0001). Можно отметить, что для большинства электролитов характерна перекрываемость полученных данных о концентрациях, даже при условии достоверно значимых различий медиан. Так, например, минимальные и максимальные значения концентраций аммония, натрия и магния лежат в близком диапазоне у мужчин и женщин (аммоний – ♂ [44,4–363,4], ♀ [17.4–257.1]; натрий – ♂ [78,5–1349,0], ♀ [44,6–920,9]; магний – ♂ [0,95–8,75], ♀ [1,10–12,24]). Однако для ионов калия, сульфатов и фторидов не наблюдается наложения диапазонов концентраций, что ярко демонстри-

рует половые различия и позволяет сделать вывод о невозможности проведения подобных исследований в смешанных группах.

Заключение. Показаны достоверные различия ионного состава слюны у мужчин и женщин, что указывает на необходимость внимательного отношения к интерпретации данных, полученных в смешанных по полу группах.

АЦЭНКА ЎПЛЫВУ КОМПЛЕКСАЎ НА АСНОВЕ ПОЛІ(АМІДААМІННЫХ) ДЭНДРЫМЕРАЎ, ГАНГЛІЯЗІД-ЗМЯШЧАЛЬНЫХ СУПРАЦЬРАКАВЫХ ВАКЦЫН І МАЛЫХ РЫБАНУКЛЕІНАВЫХ КІСЛОТ НА ЛІМФАЦЫТЫ ЧАЛАВЕКА І ЛІНІЮ КЛЕТАК ГЛІЁМЫ

М. М. Церахава[1], Д. Р. Шчарбін[1], М. М. Лабрада[2]

[1]Інстытут біяфізікі і клетачнай інжынерыі Нацыянальнай Акадэміі навук Беларусі, г. Мінск, Рэспубліка Беларусь;

[2]Цэнтр малекулярнай імуналогіі, г. Гавана, Рэспубліка Куба

Актуальнасць. Адна з асноўных складанасцей у лекаванні ракавых захворванняў заключаецца ў тым, што імунітэт пацыента можа не распазнаваць трансфармаваныя клеткі, так як яны ўтвораныя з уласных клетак яго арганізма. Мэта супрацьракавых вакцын – навучыць імунітэт распазнаваць ракавыя клеткі, што дазваляе эфектыўна і без пабочных эфектаў хіміятэрапіі лекаваць ракавыя захворванні. Такія вакцыны набіраюць папулярнасць, таму паўстае пытанне, ці можна палепшыць іх эфектыўнасць і пашырыць магчымасці шляхам утварэння комплексаў з наначасцінкамі і іншымі супрацьпухліннымі прэпаратамі.

Мэта. Сумесна з кубінскім Цэнтрам малекулярнай імуналогіі праводзіліся даследаванні *in vitro* гангліязід-змяшчальных супрацьракавых вакцын і іх комплексаў з дэндрымерамі, якія ўжо паказалі сваю эфектыўнасць у дастаўцы прэпаратаў у клеткі, разам з супрацьракавымі малымі РНК.

Матэрыялы і метады даследавання. Даследаванні праводзіліся на клетках лініі С6 (пацучыная гліёма), а таксама на лімфацытах, выдзеленых з крыві здаровых донараў. Даследаваліся дзве гангліязід-змяшчальныя супрацьракавыя вакцыны кубінскай вытворчасці: VSSP і GlycoVax. Для ўтварэння комплексаў выкарыстоўваліся полі(амідаамінныя) (ПАМАМ) дэндрымеры 4 і 5 генерацый і супрацьракавыя малыя РНК MIR-34a і siBCL-2. Ацэнка цытатаксічнасці праводзілася метатам Alamar Blue.

Вынікі. Вымярэнне цытатаксічнасці прадстаўленых вакцын на клетках лініі С6 і лімфацытах чалавека паказала, што вакцына VSSP практычна не выклікае зніжэння жыццяздольнасці клетак, а таксічнасць GlycoVax не перавышала 20 % пры максімальнай канцэнтрацыі 90 мкг/мл у пераліку на гліказід. Але ўключэнне вакцын у комплексы з ПАМАМ дэндрымерамі і супрацьракавымі РНК істотна павялічвала таксічнасць прадстаўленых вакцын для ракавых клетак, асабліва GlycoVax, пры ўздзеянні якой жыццяздольнасць клетак гліёмы памяншалася да 20 %, тады як у лімфацытаў яна захоўвалася на ўзроўні не ніжэй за 70 %.

Высновы. Прадстаўленыя супрацьракавыя вакцыны не праўлялі цытатаксічнасці самі па сабе, так як іх дзеянне апасродкавана іммуннай сістэмай, але ўключэнне ў комплексы з ПАМАМ дэндрымерамі і супрацьпухліннымі РНК праяўляла супрацьракавую актыўнасць вакцын.

Дадзеная праца была падтрыманая Беларускім Рэспубліканскім Фондам Навуковых Даследаванняў, грант Б23КУБ-013.

MODULATION OF THE ENZYMATIC COMPONENT OF THE SEED ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM BY BACTERIAL MELANIN

V. Bashylau, E. A. Lapchanka
Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

Background. A melaninogenic strain obtained from a production strain of *Bacillus thuringiensis* at the "Armbiotechnology" Department of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, produces a dark-brown water-soluble pigment – bacterial melanin (hereinafter referred to as BM) – which possesses pronounced antioxidant properties. It is therefore of particular interest to evaluate the effect of BM on the antioxidant system of seeds during the germination stage.

Objective: to investigate the effect of BM on the activity of the enzymatic components of the antioxidant system and the integral indicator of antioxidant activity (hereinafter referred to as AOA) in seeds of taxa promising for landscaping under conditions of high anthropogenic stress during germination.

Materials and methods of research. The objects of the study were the seeds of *Verbascum thapsus* L., *Verbascum nigrum* L., *Centaurea scabiosa* L., *Betonica officinalis* L. and *Viscaria vulgaris* Bernh. For each taxon, 100 seeds were used per experimental group. Germination was conducted in Petri dishes on filter paper, treated with either distilled water (control) or a 0.025 % BM solution (experimental).

Antioxidant activity was evaluated using the $ABTS^{+\bullet}$ radical cation system. Potassium persulfate was used as the oxidant and Trolox served as the standard. Peroxidase activity was determined by a standardized method using benzidine as a chromogenic substrate; activity was expressed in units / (mg protein·min). Catalase activity was measured according to a standardized procedure using a 50 mM hydrogen peroxide solution as the substrate; results were calculated in mmol H_2O_2 / (mg protein · min). Superoxide dismutase activity was determined by the enzyme's ability to inhibit the photochemical reduction of nitroblue tetrazolium. One unit of superoxide dismutase activity was defined as the amount of enzyme required to inhibit the reduction reaction by 50 %.

All measurements were performed in quadruplicate. The resulting data were processed using Statistica software. Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results. The effect of BM on the antioxidant system was studied using germinating seeds of *V. thapsus*, *V. nigrum*, *C. scabiosa*, *B. officinalis* and *V. vulgaris*. These taxa are of interest as model objects for roadside landscaping in areas subject to high anthropogenic loads.

A decrease in superoxide dismutase activity was observed in all taxa treated with BM compared to the control (control/BM): V. thapsus – 10 ± 0.8 / 8.1 ± 0.6; V. nigrum – 15 ± 0.7 / 12 ± 0.5; C. scabiosa – 12 ± 0.5 / 11 ± 0.6; B. officinalis – 18 ± 1.0 / 12 ± 0.7; V. vulgaris – 16 ± 1.1 / 14 ± 0.9.

A significant reduction was also recorded for catalase and peroxidase activities.

Catalase (control/BM): V. thapsus – 55 ± 2.6 / 46 ± 2.1; V. nigrum – 48 ± 1.8 / 41 ± 1.8; C. scabiosa – 72 ± 3.4 / 28 ± 1.3; B. officinalis – 36 ± 1.4 / 30 ± 1.4; V. vulgaris – 45 ± 2.14 / 35 ± 1.6.

Peroxidase (control/BM): V. thapsus – 126 ± 6.3 / 113 ± 4.1; V. nigrum – 191 ± 10.1 / 153 ± 8.4; C. scabiosa – 151 ± 6.4 / 140 ± 7.8; B. officinalis – 110 ± 7.3 / 95 ± 5.8; V. vulgaris – 125 ± 7.9 / 105 ± 6.4.

Total AOA was assessed using the $ABTS^{+\bullet}$ radical-cation method. This method determines integral AOA, which is of great practical value because the cumulative properties of different antioxidants are non-additive. An increase in AOA following BM treatment was observed across all taxa (control/BM):

V. thapsus – 14 ± 0.9 / 15 ± 0.9; V. nigrum – 15 ± 0.8 / 17 ± 0.9; C. scabiosa – 21 ± 1.1 / 24 ± 1.3; B. officinalis – 13 ± 0.7 / 16 ± 0.6; V. vulgaris – 14 ± 0.8 / 18 ± 1.2.

The data indicate that BM significantly affects both the integral AOA of the seeds and the activity of the antioxidant enzymes. A decrease in enzymatic activity was observed in the presence of BM. It can be hypothesized that the preparation directly or indirectly affects enzyme activity or substrate concentrations,

thereby reducing the intensity of lipid peroxidation. This is further evidenced by the increase in integral antioxidant activity.

Conclusion. It was established that seed treatment with a 0.025 % BM solution reduces the activity of superoxide dismutase, catalase, and peroxidase while simultaneously increasing integral AOA. This suggests a protective capability of BM, which facilitates the neutralization of reactive oxygen species, thereby alleviating the oxidative load on the seedling's endogenous enzymes. BM serves as a promising agent for pre-sowing seed preparation in environments characterized by high anthropogenic stress.

SYNERGISTIC TARGETING OF GLUCOSE METABOLISM AND MACROPHAGE POLARIZATION BY BIOMIMETIC NANOPLATFORMS TO SUPPRESS BREAST CANCER METASTASIS

X. Chen, A. Vasiukevich, A. Sysa

[1]International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Background. Mitochondria function not only as metabolic energy hubs but also as central regulators of immune signaling within the tumor microenvironment. While recent findings highlight that targeted mitochondrial dysfunction can potently normalize immunometabolism and inhibit cancer proliferation, achieving this via upstream metabolic regulation remains a critical challenge. Disrupting tumor glucose metabolism can induce severe oxidative stress and energy crises, ultimately triggering the mitochondrial dysfunction necessary to reshape immune responses.

Objective. To develop macrophage membrane-coated metal-organic framework (MOF) nanoparticles co-delivering atorvastatin and polydatin.

Materials and methods of research. Biomimetic MOF nanoparticles (AP@ZIF-Mem) were synthesized to co-load atorvastatin, a lactic acid transporter (MCT4) inhibitor, and polydatin, a glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) inhibitor. *In vitro* assays evaluated cellular uptake, metabolic alterations, intracellular reactive oxygen species (ROS), macrophage polarization, and apoptosis. *In vivo* anti-tumor and anti-metastatic efficacies, alongside systemic biosafety, were assessed using a 4T1 TNBC-bearing mouse model.

Results. The synthesized AP@ZIF-Mem exhibited a uniform hydrodynamic size of ~155 nm, a zeta potential of -19.85 mV, and high drug encapsulation efficiencies (>70 %). The biomimetic coating significantly enhanced homologous targeting, reducing the IC_{50} to 9.92 μM and elevating the late apoptosis rate to 54.9 % in 4T1 cells. Metabolomic analysis confirmed that inhibiting MCT4 led to intracellular lactate accumulation and profound cellular acidosis, while G6PD inhibition diminished NADPH production and triggered a lethal ROS surge. This dual metabolic intervention severely disrupted redox homeostasis, precipitating mitochondrial dysfunction and repolarizing macrophages from an M2-like to an M1-like anti-tumor phenotype (evidenced by increased CD86 and decreased Arg-1 expression). *In vivo*, at a low dose of 2 mg/kg, AP@ZIF-Mem significantly suppressed primary tumor growth and lung metastasis. Notably, it demonstrated superior biosafety with no significant organ damage or body weight loss, contrasting sharply with the severe toxicity of doxorubicin (5 mg/kg).

Conclusions. The developed macrophage-biomimetic nanoplatform offers a potent therapeutic strategy for TNBC by bridging metabolic interference with immune regulation. By simultaneously inhibiting lactic acid efflux and the pentose phosphate pathway, the nanoparticles disrupt tumor metabolic and redox homeostasis, driving targeted mitochondrial dysfunction.

IMMUNOMODULATION AND T-CELL ALTERATION AMONG EPILEPTIC PATIENTS TREATED ON PHENOBARBITAL

A. G. Sysa, M. Ghaith
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Background. Phenobarbital remains a cornerstone of epilepsy management due to its efficacy and economic accessibility, yet its potential for triggering adverse immunological responses, such as multi-organ hypersensitivity syndromes, remains a significant clinical concern. While it is known that adaptive immune responses involving T-lymphocytes play a central role in drug-induced pathology, the specific cellular pathways and comparative T-cell profiles between treated patients and untreated controls remain insufficiently characterized.

Objective. To characterize the immunomodulatory effects of phenobarbital on peripheral T-cell subset distribution, specifically examining selective alterations in $CD4^+$ and $CD8^+$ T-lymphocyte populations among patients with generalized tonic-clonic seizures.

Materials and methods of research.. A cohort of 118 patients with grand mal epilepsy was enrolled (58 receiving phenobarbital monotherapy and 60 untreated controls). Systemic physiological parameters and serum phenobarbital concentrations (target range 15–40 μg/mL) were monitored to exclude toxicity. Peripheral blood mononuclear cells were isolated via density gradient centrifugation, followed by immunophenotyping using flow cytometry (BD FACScanto) with fluorochrome-conjugated antibodies (anti-CD4-APC/Cy7 and anti-CD8-FITC). Statistical analysis was performed in RStudio, utilizing the Mann-Whitney U test for mean fluorescence intensity (MFI) comparisons.

Results. Biochemical profiling confirmed that all participants maintained hematological, hepatic, and renal parameters within normal reference ranges, ensuring that observed immunological changes were not secondary to organ dysfunction. Quantitative flow cytometric analysis revealed a highly significant upregulation of $CD4^+$ T-cell expression in the phenobarbital-treated group compared to controls (MFI: 441.30 ± 185.14 comared 217.84 ± 88.78; $p < 0.0001$). Conversely, $CD8^+$ T-lymphocyte expression demonstrated no statistically significant difference between the groups ($p = 0.972$), indicating a selective rather than a global immune activation. Overlaid histogram analysis confirmed a prominent rightward shift in CD4 fluorescence intensity, while longitudinal assessments suggested these immunomodulatory effects are time-dependent.

Conclusions. Phenobarbital exhibits selective immunomodulatory activity by preferentially enhancing $CD4^+$ helper T-lymphocyte expression without altering $CD8^+$ populations. These findings suggest that regular immunological monitoring of $CD4^+$ levels should be integrated alongside traditional therapeutic drug monitoring to identify patients at heightened risk for immune-mediated adverse reactions.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «БИОХИМИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ» / INFORMATION FOR AUTHORS OF THE «BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY» JOURNAL

Журнал «Биохимия и молекулярная биология» публикует оригинальные результаты исследований в области медицины и биологии, клинические исследования, научные обзоры и лекции, посвященные актуальным проблемам биохимии и биохимическим аспектам молекулярной биологии, биоорганической химии, микробиологии, иммунологии, физиологии и биомедицинских наук, хроники событий научной жизни, юбилеи. Статьи публикуются на белорусском, русском и английском языках.

В своей редакционной политике журнал «Биохимия и молекулярная биология» следует принципам и правилам международных ассоциаций Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), European Association of Science Editors (EASE), а также требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь.

Редакция журнала «Биохимия и молекулярная биология» просит авторов руководствоваться приведенными ниже правилами. Если рукопись им не соответствует, статья не будет принята к рассмотрению.

1. Текст статьи должен быть набран в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, размером 14 пунктов с одинарным межстрочным интервалом без переносов. Ширина поля слева – 3 см, сверху и снизу – 2 см, справа – 1,5 см; абзацный отступ – 1 см, выравнивание – по ширине. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 знаков с пробелами). Общий объем оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, включая рисунки, таблицы, список цитированных источников; научных обзоров и лекций – 15 страниц.

3. Статья должна иметь следующую структуру:

- индекс по Универсальной десятичной классификации (УДК);
- название статьи (до 10–12 слов, без аббревиатур);
- инициалы и фамилия автора (авторов);
- полное наименование учреждений, где работают авторы, с указанием города и страны;
- резюме (не более 1500 знаков с пробелами), которое должно быть структурировано (введение, цель исследования, материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова от 3 до 9) и кратко представлять результаты работы и быть понятным, в том числе и в отрыве от основного текста статьи;
- информация о статье на английском языке (для статей, предоставленных на белорусском (русском) языках): название статьи, фамилия и инициалы автора (авторов), полное наименование учреждений, где работают авторы, с указанием города и страны, резюме (англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Background, Objective, Material and Methods, Results, Conclusions, Keywords) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка (статьи, представленные на английском языке, должны содержать информацию о статье на белорусском (русском) языке);
- основной текст статьи;
- благодарности: если присутствует информация о финансировании (поддержке грантами проектов и т. п.), ее следует давать на русском (белорусском) и английском языках под заголовками «Благодарности» («Падзякі»), «Acknowledgements»;
- конфликт интересов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»);
- список цитированных источников;
- список цитированных источников в романском алфавите («References»);
- сведения об авторах на русском и английском языках: для каждого автора следует указать фамилию, имя и отчество (полностью), звание, должность, место работы с указанием полного адреса, адрес электронной почты, личный идентификатор ORCID (Open Researcher and Contributor ID). Для оперативной связи с редакцией указывается контактный номер телефона ответственного автора (в журнале не публикуется). Образец оформления статьи размещен на сайте журнала.

4. Основной текст статьи должен быть четко структурированным: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение (выводы). В русско- и белорусскоязычных статьях подрисуночные подписи, заголовки и примечания таблиц следует делать на двух языках – русском (белорусском) и английском. В подрисуночных подписях не должно быть аббревиатур. Внутририсуночные обозначения подписываются цифрами или латинскими буквами. Если рисунки ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию. Рисунки представляются отдельными файлами (.tif, .jpg) с разрешением не менее 300 dpi.

5. В клинических и экспериментальных работах в разделе «Материалы и методы» необходимо указание на соответствие принципам экспериментальной и клинической биоэтики. Редакция вправе потребовать от авторского коллектива информацию об утверждении протокола исследования в этическом комитете с обязательным указанием названия комитета (и организации, при котором комитет создан), даты и номера протокола заседания, на котором проведение исследования было одобрено. Раздел «Материалы и методы» должен содержать подробное изложение используемой аппаратуры и методик исследования, критерии отбора животных и больных, количество и характеристику пациентов, с разбивкой их по полу и возрасту, если это требуется для исследования. Обязательно указывается принцип разбиения пациентов на группы, а также дизайн исследования. Следует назвать все используемые в ходе работы лекарственные препараты и химические вещества, включая их международное непатентованное (общепринятое) название, дозы, пути введения.

6. Список цитированных источников (для оригинальных статей – не более 25 источников, для обзоров – не более 50 источников) оформляется в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, предъявляемых к диссертационным работам (приказ ВАК от 25.06.2014 № 159 (в редакции приказа ВАК 08.09.2016 № 206). Цитированная литература приводится общим списком по мере упоминания, ссылки в тексте даются порядковым номером в квадратных скобках (напр., [1]); ссылки на неопубликованные работы не допускаются). В список цитируемой литературы рекомендуется включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5–7 лет, за исключением редких и высокоинформативных работ. Не рекомендуется ссылаться на тезисы конференций, съездов, учебники, учебные и методические пособия, справочники, неопубликованные работы, рукописи авторефератов диссертаций или сами диссертации.

7. Список цитированных источников в романском алфавите («References»). Библиографическое описание оформляется в соответствии со стандартом National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine). Статья, опубликованная на латинице (английском, немецком и др.) описывается на оригинальном языке; статья, опубликованная на кириллице (русский, белорусский, украинский язык) транслитерируется: http://translit.net. Название цитируемой работы указывается в транслитерации, а затем на английском языке (если есть официальный перевод) в квадратных скобках. Название цитируемого издания (журнала) указывается в транслитерации, а затем на английском языке (если есть официальный перевод) в квадратных скобках. Не допускается сокращение названия русскоязычного журнала. Названия иностранных журналов могут представляться в сокращенном варианте в соответствии с каталогом названий базы данных MEDLINE (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). Если журнал не индексируется в MEDLINE, необходимо указывать его полное название. В описании статьи приводятся фамилии и инициалы всех (!) авторов. При наличии у цитируемого источника DOI (цифрового идентификатора объекта) его в обязательном порядке необходимо указать в конце библиографической ссылки.

8. Статья должна иметь сопроводительное письмо (образец размещен на сайте журнала), подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа, а также экспертное заключение о возможности опубликования материалов в печати. В сопроводительном письме должно быть указано, является ли данная статья исследованием, выполненным в рамках диссертационной работы.

9. Статья и сопроводительные документы могут быть направлены на бумажном носителе в 2 экземплярах в адрес редакции (230009, пл. Тызенгауза, 7, г. Гродно, Республика Беларусь, Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, редакция журнала «Биохимия и молекулярная биология»). Электронный вариант статьи обязателен и направляется по адресу journal@ibiochemistry.by с пометкой «Статья в журнал "Биохимия и молекулярная биология"» и указанием фамилии первого автора. Статья должна быть подписана всеми авторами.

10. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ не допускается. За направление в редакцию уже ранее опубликованных статей или статей, принятых к печати другими изданиями, ответственность несут авторы. Не принимаются статьи с нарушением правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований.

11. Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала, проходят обязательное рецензирование. Рецензирование статей осуществляется членами редакционной коллегии, а также приглашенными рецензентами.

12. Если по рекомендации рецензента рукопись возвращается автору на доработку, датой поступления считается день получения редакцией окончательного варианта рукописи вместе с ответом на все замечания рецензента.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Рукописи, в которых будут обнаружены некорректные заимствования (плагиат), снимаются с рассмотрения.

14. Публикация статей осуществляется бесплатно. Возможна публикация статей во внеочередном порядке (за оплату, безналичный расчет, после согласования с редакцией).

15. Рассмотрение статей на предмет публикации осуществляется после предоставления копии квитанции о подписке на журнал. Статьи рекламного характера и иные виды рекламной информации публикуются после предварительной оплаты.

Научное издание

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

Материалы
V Белорусского биохимического конгресса
(21–22 мая 2026, г. Гродно)

Приложение к журналу
«Биохимия и молекулярная биология» № 1(8) 2026

Ответственный за выпуск А. Ю. Павлюковец

Компьютерная верстка *Е. А. Титовой*
Дизайн обложки *Н. П. Засулевич*

Подписано в печать 13.05.2026. Формат 60×84/8.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 22,55. Уч.-изд. л. 14,35. Тираж 10 экз. Заказ 233.

Республиканское унитарное предприятие
«Информационно-вычислительный центр
Министерства финансов Республики Беларусь».
Свидетельства о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/161 от 27.01.2014, № 2/41 от 29.01.2014.
Ул. Кальварийская, 17-1, 220004, г. Минск.

Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии

Материалы V Белорусского биохимического конгресса (21–22 мая 2026 года, г. Гродно)

Приложение к журналу «Биохимия и молекулярная биология» № 1 (8) 2026