



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

ISSN 2957-7349 (Print)
ISSN 2960-2327 (Online)

БИОХИМИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY



TOM / VOL. 4

2(7)2025



Мы создаем молекулярное искусство

- ПЦР наборы для применения в медицине, ветеринарии, криминалистике
- ПЦР наборы для анализа пищевых продуктов
- Регенты для молекулярной биологии

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ.

На правах рекламы. Производитель ООО «АртБиоТех». 222210 Республика Беларусь, Минская обл., Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий камень», пр. Пекинский, 18. УНП 192743351. Сайт: www.qpcr.by

БИОХИМИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

БІАХІМІЯ І МАЛЕКУЛЯРНАЯ БІЯЛОГІЯ

ISSN 2957-7349 (Print)
ISSN 2960-2327 (Online)



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Основан
в 2022 году

Учредитель

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

**Журнал входит в Перечень
научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов
диссертационных исследований**

*Издано при финансовой поддержке
Белорусского республиканского фонда
фундаментальных исследований*

Адрес редакции:

пл. Антония Тызенгауза, 7,
230023, г. Гродно, Республика Беларусь,
Институт биохимии биологически
активных соединений НАН Беларуси,
тел.: +375 152 55-87-78,
e-mail: journal@ibiochemistry.by

Официальный сайт журнала
<https://ibiochemistry.by>

Подписные индексы:

для индивидуальных подписчиков **00990**
для ведомственных подписчиков **009902**

Отпечатано в типографии УП «ИВЦ Минфина»
Подписано в печать 04.12.2025.
Формат 60×84/8. Бумага офсетная.
Гарнитура TimesNewRoman. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 12,89.
Тираж 50 экз. Заказ 826.
ЛП № 02330/89 от 3 марта 2014 г.
Ул. Кальварийская, 17, 220004, г. Минск.

В номере:

Экспериментальные
и клинические исследования

Обзоры

Ученые Беларуси

Том 4

2⁽⁷⁾/2025

Biochemistry and Molecular Biology

ISSN 2957-7349 (Print)
ISSN 2960-2327 (Online)



PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
JOURNAL

*Founded
in 2022*

Founder

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

**The Journal is included
in The List of Journals
for Publication of the Results of Dissertation
Research in the Republic of Belarus**

*Published with the financial support from
the Belarusian Republican Foundation
for Fundamental Research*

Address of the Editorial Office:

230023 Grodno, 7 Antoni Tyzenhauz Square,
Belarus Institute of Biochemistry
of Biologically Active Compounds of the National
Academy of Sciences of Belarus,
phone: +375 152 55-87-78,
e-mail: journal@ibiochemistry.by
Website – <https://ibiochemistry.by>

Subscription indexes

For individuals **00990**
For legal entities **009902**

Printed at UE "IVC Minfina"
It is sent of the press 04.12.2025
Format 60x84/8. Offset paper.
TimesNewRoman. Offset printing.
Printed pages 14,88.
Publisher's signatures 12,89.
Circulation 50 copies. Order 826.
LP № 02330/89 of 3 March 2014
17, Kalvaryiskaya str., Minsk 220004

In this issue:

**Experimental
and Clinical Research**

Reviews

Scientists of Belarus

Vol. 4

2⁽⁷⁾/2025

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

Костиук 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

Anastasiya 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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH

К. И. Усов, А. Г. Мойсеенок, М. М. Расулов
КСАНТУРЕНОВАЯ КИСЛОТА
КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОБМЕНА
ТРИПТОФАНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
СОВРЕМЕННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

6

K. I. Usov, A. G. Moiseyenko, M. M. Rasulov
XANTHURIC ACID AS A BIOCHEMICAL
MARKER OF TRIPTOPANE METABOLISM
IN THE USE OF MODERN
ANTITUBERCULOSIS DRUGS

Е. И. Макаревич, В. В. Кудлю, И. Г. Жук,
И. Э. Гуляй, Д. Ф. Якимович
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ
ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРИ ЗАКРЫТИИ ПЕРФОРАТИВНОГО
ОТВЕРСТИЯ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА БЕСШОВНЫМ
СПОСОБОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

12

E. I. Makarevich, V. V. Kudlo, I. G. Zhuk,
I. E. Gulyay, D. F. Yakimovich
COMPARATIVE ANALYSIS OF CHANGES
IN LABORATORY PARAMETERS DURING
SUTURELESS CLOSURE OF A PERFORATED
GASTRIC ULCER IN AN EXPERIMENTAL
STUDY

Ю. С. Бакакина, Д. В. Бабарико, Т. В. Цыбрук,
А. В. Свирид, А. М. Тумилович, А. А. Гилеп,
В. Э. Сяхович, Ю. Г. Походня
ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ
ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ
ОРАЛТУРИНАБОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РЕКОМБИНАНТНОЙ СТЕРОИДГИДРОКСИ-
ЛАЗЫ CYP3A4 ЧЕЛОВЕКА
ДЛЯ ДОПИНГ-КОНТРОЛЯ

21

Y. S. Bakakina, D. V. Babariko, T. V. Tsybruk,
A. V. Svirid, A. M. Tumilovich, A. A. Gilep,
V. E. Syakhovich, Y. G. Pakhadnia
ENZYMATIC APPROACH TO THE SYNTHESIS
OF HYDROXY DERIVATIVES OF
ORALTURINABOL USING HUMAN
RECOMBINANT STEROID HYDROXYLASE
CYP3A4 FOR DOPING CONTROL

С. М. Сергеев, А. Н. Коваль, Н. С. Мышковец,
Л. Н. Алексеико, О. Е. Кузнецов
МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ ДЫХАНИЕ ПЕЧЕНИ
ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ
ПЕРОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ^{137}Cs

28

S. M. Sergeenko, A. N. Koval, N. S. Myshkavets,
L. N. Alekseiko, O. E. Kuznetsov
MITOCHONDRIAL RESPIRATION
OF THE LIVER UNDER ACUTE AND
CHRONIC PERORAL EXPOSURE TO ^{137}Cs

Н. С. Мышковец, А. С. Бабенко, Л. Н. Алексеико,
О. Е. Кузнецов
СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА
ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА
ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙ-
СТВИЯ ОДНОКРАТНОГО ВНЕШНЕГО
ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

33

N. S. Myshkavets, A. S. Babenka, L. N. Alekseiko,
O. E. Kuzniatsou
ENERGETIC METABOLISM STATE
OF SMALL INTESTINE TISSUE
IN LABORATORY RATS AFTER SINGLE
EXTERNAL γ -RADIATION EXPOSURE

Л. И. Надольник, Е. М. Дорошенко,
В. Ч. Полубок, В. А. Гуринович, А. В. Шуриберко
ЭФФЕКТЫ АУДИОГЕННОГО СТРЕССА
НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ
СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В БУРОЙ
И БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КРЫС
В ОСТРЫЙ СТРЕССОРНЫЙ
И ПОСТСТРЕССОРНЫЙ ПЕРИОДЫ

42

L. I. Nadolnik, E. M. Doroshenko,
V. Ch. Polubok, V. A. Gurinovich, A. V. Shuriberko
EFFECTS OF CHRONIC AUDIOGENIC STRESS
ON THE METABOLIC PROFILE OF FREE
AMINO ACIDS IN BROWN AND WHITE
ADIPOSE TISSUE OF RATS DURING ACUTE
STRESS AND POST-STRESS PERIODS

С. В. Суховеева, Е. М. Кабачевская ВЛИЯНИЕ ГРАВИСТИМУЛЯЦИИ И ФИТОГОРМОНОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ АУКСИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ В КЛЕТКАХ ВЕРХУШЕЧНЫХ ЛИСТЬЕВ ТОМАТОВ	50	S. V. Sukhoveeva, E. M. Kabachevskaya THE INFLUENCE OF GRAVISTIMULATION AND PHYTOHORMONES ON THE EXPRESSION OF AUXIN-RESPONSIVE GENE PROTEINS IN THE CELLS OF TOMATO APICAL LEAVES
А. В. Чекедь, О. А. Епишко, В. А. Максимович, Н. З. Башун АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ACE, ACTN3, PPARG У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПОДГОТОВЛЕННОСТИ	56	A. V. Chekel, O. A. Epishko, V. A. Maksimovic, N. Z. Bashun ANALYSIS OF POLYMORPHISM OF ACE, ACTN3, PPARG GENES IN YOUNG PEOPLE WITH DIFFERENT LEVELS OF PHYSICAL ACTIVITY AND FITNESS

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Н. А. Валько, А. Ю. Павлюковец, Н. Е. Максимович, И. А. Курстак ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИО- НИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В НЕРВНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ	63	N. A. Valko, A. Y. Pauliukavets, N. E. Maksimovich, I. A. Kurstak FEATURES OF THE STRUCTURE AND FUNCTIONING GLUTATHIONE SYSTEMS IN NERVOUS TISSUE IN THE CONDITIONS OF NORM AND PATHOLOGY
В. С. Заяц, С. Н. Шахаб МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В ВЕТЕРИНАРИИ	73	V. S. Zayats, S. N. Shahab OVERVIEW OF THE RESISTANT BACTERIA PROBLEMS AND THE CURRENT SITUATION
Н. В. Матиевская, Л. В. Миклаш, А. И. Сидоркевич, А. Д. Сидоренко СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ VZV-ИНФЕКЦИИ	80	N. V. Matsiyeuskaya, L. V. Miklash, A. I. Sidorkevich, A. D. Sidorenko CURRENT APPROACHES TO VACCINATION AGAINST VZV INFECTION
А. С. Губейко, В. И. Дунай, Е. Ф. Радуга, А. Г. Шляхтун БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕ- СКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА	92	A. S. Gubeyko, V. I. Dunai, A. F. Raduta, A. H. Shlyahun BIOCHEMICAL MARKERS OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA
О. А. Соколович МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ	101	O. A. Sokolovich METHODS OF NUCLEIC ACIDS ISOLATION

УЧЕНЫЕ БЕЛАРУСИ / SCIENTISTS OF BELARUS

А. А. Вечер, А. Г. Мойсеёнок, Е. В. Спиридович, В. Н. Решетников НАУКА И ПРАКТИКА В НАСЛЕДИИ АКАДЕМИКА А. С. ВЕЧЕРА (к 120-летию со дня рождения)	107	A. A. Vetcher, A. G. Moiseyenok, E. V. Spirydovich V. N. Reshetnikov SCIENCE, PRACTICE AND POETIC CREATION IN THE LEGACY OF ACADEMICIAN A. S. VECHEER (TO THE 120TH ANNIVERSARY OF THE BIRTHDAY)
ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИЛЬИ САМУИЛОВИЧА ГЕЛЬБЕРГА (29.07.1929 г. Киев – 02.10.2025 г. Гродно)	117	

КСАНТУРЕНОВАЯ КИСЛОТА КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОБМЕНА ТРИПТОФАНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

К. И. Усов¹, А. Г. Мойсеенок², М. М. Расулов³

¹Государственный университет просвещения, г. Москва, Российская Федерация;

²Институт биохимии биологически активных соединений национальной академии наук
Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь;

³Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии
элементоорганических соединений, г. Москва, Российская Федерация

Введение. Инактивация пиридоксина и пиридоксальзависимых ферментов, вызванная приемом противотуберкулезных препаратов (ПТП), направляет межуточный обмен триптофана по кинурениновому пути обмена, и в результате этого наблюдается избыточное образование ксантуреновой кислоты. Поиск биохимических маркеров и определение их диагностической значимости для клинической медицины является актуальной задачей биохимии и фармакологии.

Цель исследования. Изучить динамику экскреции ксантуреновой кислоты в моче у лабораторных животных при длительном введении современных ПТП.

Материалы и методы. Исследования выполнены на экспериментально-биологических моделях (нелинейные белые крысы: самцы и самки). В эксперименте изучали 17 ПТП: Изониазид, Фтизоактив, Протубэтам, Протубэтам В₆, Протубпира, Протубпира В₆, Протуб-2, Протуб-3, Протуб-4, Протуб-4 плюс, Протуб-5, Протуб-ломе, Протубутин, Циклосерин, Циклосерин Плюс, Теризидон, Теризидон В₆.

Результаты. Были получены результаты экспериментальных исследований ряда противотуберкулезных препаратов, позволившие отнести экскрецию ксантуреновой кислоты с мочой у животных к диагностически значимым маркерам изменения обмена триптофана при длительном введении в различных дозах, а также установить факт существенного снижения экскреции при добавлении в состав препаратов пиридоксина гидрохлорида.

Заключение. Наличие экскреции ксантуреновой кислоты в моче подопытных животных на фоне её отсутствия у контрольных и интактных животных можно отнести к диагностически значимым биохимическим маркерам измененного обмена триптофана.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, ксантуреновая кислота, биохимический маркер, экскреция, моча, пиридоксина гидрохлорид, экспериментальные исследования.

Для цитирования: Усов, К. И. Ксантуреновая кислота как биохимический маркер обмена триптофана при применении современных противотуберкулезных препаратов / К. И. Усов, А. Г. Мойсеенок, М. М. Расулов // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 6–11.

Введение

Известно, что прием таких противотуберкулезных препаратов (ПТП) как «Изониазид®», «Пиразинамид®», «Циклосерин®», «Теризидон®» напрямую или через не прямые метаболические пути инактивирует пиридоксин, пиридоксаль-5-фосфат и пиридоксальзависимые ферменты, все это приводит к изменению обмена некоторых аминокислот и развитию патологического процесса в целом. Инактивация пиридоксина и пиридоксальзависимых ферментов, вызванная приемом вышеуказанных ПТП, направляет межуточный

обмен триптофана по кинурениновому пути обмена, и в результате этого наблюдается избыточное образование ксантуреновой кислоты [1–3].

Первое сообщение о синтезе *in vivo* ксантуреновой кислоты появилось еще в 1935 г. (L. Musajo и соавт.). Это химическое вещество было выделено из мочи экспериментальных животных и идентифицировано как 4,8-дигидрогидроксихинолин-2-карбоновая кислота. Брутто-формула отвечает составу C₁₀H₇NO₄. Это соединение заинтересовало группу исследователей во главе с S. Lepkovsky и соавт. В условиях накопления в ор-

ганизме избыточного количества жирных кислот и триптофана на фоне дефицита витамина В6 (пиридоксин) отмечалось усиленное образование ксантуреновой кислоты в тканях, также была показана корреляционная зависимость одного из метаболитов пиридоксина (4-пиридоксалево́й кислоты) и ксантуреновой кислоты [4]. При изучении экскреции с мочой ксантуреновой кислоты при воздействии противозачаточными препаратами была установлена ее максимальная концентрация на 20–30-е сутки приема с дальнейшим понижением экскреции к 50-м суткам наблюдения [5].

Ксантуреновая кислота является продуктом измененного обмена триптофана, в обычных условиях подвергающегося метаболизму по серотониновому и кинурениновому путям, которые при этом завершаются формированием соответственно 5-гидроксииндолуксусной кислоты и НАДФ. Недостаток пиридоксаль-5-фосфата, вызываемый дефицитом витамина В6, ведет к угнетению 5-гидрокситриптофандекарбоксилазы и кинурениназы, что сопровождается подавлением процессов метаболизма по обоим путям. В результате образуются 4 соединения: ксантуреновая кислота и 8-гидроксихинальдин из 3-гидроксикинуренина, а также кинуреновая и окскинуреновая кислоты из кинуренина [6].

Цель исследования: изучить динамику экскреции ксантуреновой кислоты в моче у лаборатор-

ных животных при длительном введении современных ПТП.

Материалы и методы

В соответствии с действующими нормативными документами и методическими рекомендациями, принятыми на территории РФ для проведения экспериментальных токсикологических исследований, в качестве экспериментально-биологической модели были выбраны белые нелинейные крысы (самцы, самки) [7–9, 1–3]. Все животные содержались в условиях специализированной экспериментально-биологической клиники (вивария) (ветеринарное удостоверение 238 № 0019642).

Эксперименты проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными, изложенными в следующих нормативно-правовых документах: «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.) [10], «Правила лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) [11].

Крысам ежедневно внутривенно с использованием металлического атравматического зонда вводили исследуемые ПТП, характеристика которых представлена в таблице 1. Длительность ежедневного введения – 90 суток.

Таблица 1 – Характеристика противотуберкулезных препаратов производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск

Table 1 – Characteristics of anti-tuberculosis drugs by JSC Pharmasintez, Irkutsk

Название препарата	Количество действующих веществ, мг
1. Изониазид®	Изониазид – 300 мг
2. Фтизоактив®	Изониазид – 300 мг, пиридоксина г/х – 15 мг
3. Протубэтам®	Изониазид – 300 мг, этамбутола г/х – 800 мг
4. Протубэтам В ₆ ®	Изониазид – 300 мг, этамбутола г/х – 800 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
5. Протубипир ^а ®	Изониазид – 300 мг, пипразинамид – 750 мг
6. Протубпира В ⁶ ®	Изониазид – 300 мг, пипразинамид – 750 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
7. Протуб-2®	Изониазид – 300 мг, рифампицин – 450 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
8. Протуб-3®	Изониазид – 150 мг, рифампицин – 225 мг, пипразинамид – 750 мг
9. Протуб-4®	Изониазид – 75 мг, рифампицин – 150 мг, пипразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 275 мг
10. Протуб-4 плюс®	Изониазид – 75 мг, рифампицин – 150 мг, пипразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 275 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
11. Протуб-5®	Ломефлоксацина г/х – 200 мг, протионамид – 188 мг, пипразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 360 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
12. Протуб-леме®	Изониазид – 135 мг, ломефлоксацина г/х – 200 мг, пипразинамид – 370 мг, этамбутола г/х – 325 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
13. Протубутин®	Рифабутин – 75 мг, пипразинамид – 370 мг, этамбутола г/х – 325 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
14. Циклосерин®	Циклосерин – 250 мг
15. Циклосерин Плюс®	Циклосерин – 250 мг, пиридоксина г/х – 25 мг
16. Теризидон®	Теризидон – 300 мг
17. Теризидон В ₆ ®	Теризидон – 300 мг, пиридоксина г/х – 10 мг

Количественное определение ксантуреновой кислоты в моче подопытных, контрольных и интактных крыс проводили по методике [9]. В ходе эксперимента суточную мочу крыс собирали в специализированные обменные клетки фирмы Simax (Чехия) на каждые 30-е сутки. На протяжении всего периода наблюдения животные имели неограниченный доступ к воде и получали пищу в соответствии с утвержденным рационом, принятым в экспериментально-биологической клинике (виварии).

Статистический анализ полученных результатов проводили в соответствии с руководствами по математической статистике для медико-биологических исследований [12]. Вычисляли среднее арифметическое значение (М), стандартную ошибку среднего арифметического значения (m).

Результаты и их обсуждение

Динамика содержания ксантуреновой кислоты (мкг/мл) в моче подопытных животных представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика содержания ксантуреновой кислоты (мкг/мл) в моче подопытных животных

Table 2 – Dynamics of xanthurenic acid content (mcg/ml) in the urine of experimental animals

Препарат	Доза, мг/кг	Сроки наблюдения (сутки)					
		30		60		90	
		Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Изониазид®	100	8,3±0,2	7,8±0,1	6,0±1,0	5,3±0,6	7,2±2,0	6,1±0,9
	50	1,8±0,4	1,4±0,2	2,3±1,0	1,9±0,5	3,1±1,0	2,8±0,5
	5	0	0	1,0±0,4	1,5±0,3	1,6±0,2	1,2±0,4
Фтизоактив®	100	1,6±0,8	0	1,7±1,0	0,9±0,4	1,9±0,8	1,4±0,9
	50	0	0	0	0	1,2±0,8	1,4±1,0
	5	0	0	0	0	0	0
Протубэтам®	70	0	0	3,9±0,3	4,0±0,6	4,1±0,6	4,2±0,7
	40	0	0	0	0	2,9±0,5	2,4±0,8
	5	0	0	0	0	0	0
Протубэтам В ₆ ®	70	0	0	2,4±0,6	3,1±0,5	2,6±0,4	2,9±0,3
	40	0	0	0	0	0,8±0,3	1,1±0,5
	5	0	0	0	0	0	0
Протубпира®	70	4,2±0,3	3,6±0,1	3,8±0,4	4,0±0,8	4,3±0,7	4,1±0,9
	40	0	0	2,1±0,5	2,0±0,7	2,4±0,8	2,3±0,6
	5	0	0	0	0	0,9±0,7	0
Протубпира В ₆ ®	70	2,3±0,4	2,1±0,3	3,0±0,9	3,6±0,7	2,7±0,6	2,4±0,5
	40	0	0	0	0	0,8±0,4	0
	5	0	0	0	0	0	0
Протуб-2®	50	0	0	1,6±0,8	1,0±0,9	4,6±0,6	4,3±0,6
	25	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0
Протуб-3®	50	0	0	5,8±1,0	5,4±1,6	6,6±0,8	7,2±1,8
	25	0	0	0	0	1,3±0,7	1,4±0,6
	8	0	0	0	0	0	0
Протуб-4®	70	4,9±0,2	5,1±0,2	4,8±0,8	4,2±0,4	5,5±0,6	5,1±0,2
	40	2,9±0,4	2,2±0,8	4,1±0,2	4,0±0,2	4,6±1,2	4,8±1,3
	5	0	0	0	0	1,2±0,8	4,8±1,3
Протуб-4 плюс®	70	3,4±0,8	3,2±1,0	4,1±1,3	4,3±1,8	4,5±2,1	4,8±2,6
	40	0	0	0	1,3±0,9	0,8±0,4	1,1±0,7
	5	0	0	0	0	0	0
Протуб-5®	132	2,8±1,2	2,2±2,1	3,1±0,2	2,8±0,9	4,2±2,4	4,9±3,0
	60	0	0	0	0	2,8±1,0	2,4±1,6
	13,2	0	0	0	0	0	0
Протуб-ломе®	132	1,9±2,0	1,7±2,3	2,4±1,8	3,0±1,6	6,1±1,3	5,6±1,0
	60	0	0	1,2±1,1	0,8±1,1	4,2±1,2	3,8±1,0
	13,2	0	0	0	0	0,3±1,0	0

Препарат	Доза, мг/кг	Сроки наблюдения (сутки)					
		30		60		90	
		Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Протубутин®	300	1,1±1,0	0,8±1,2	1,8±0,1	1,2±0,8	1,7±1,2	2,0±0,6
	80	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0
Циклосерин®	100	0	0	0	0	1,6±0,8	1,7±1,1
	50	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	0	0	0	0
Циклосерин Плюс®	100	0	0	0	0	1,1±0,2	0,8±0,6
	50	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	0	0	0	0
Теризидон®	100	1,8±1,2	1,6±1,4	1,8±0,8	1,7±0,9	2,9±0,2	3,0±0,2
	50	0	0	0	0	2,8±1,0	2,4±1,6
	13	0	0	0	0	0	0
Теризидон В ₆ ®	100	0	0	0	0	1,2±0,8	1,6±0,6
	50	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	0	0	0	0

Как видно из таблицы 2, принятые к исследованию ПТП, в соответствии с данными литературы, в той или иной мере влияют на обмен триптофана с эффектом экскреции ксантуреновой кислоты в мочу у животных подопытных групп. Следует отметить и тот факт, что «Изониазид®» вызывал экскрецию даже при введении в терапевтической дозе, и тем более в дозах, превышающих ее в 10 раз и выше, особенно при длительном введении препарата. Добавление в состав препарата, а также в состав комбинации с ним пиридоксина гидрохлорида снижало эффект экскреции, менее проявившийся при введении «Протубэтам®». Наличие пиридоксина гидрохлорида в составе препарата «Протублуме®» не исключило экскреции ксантуреновой кислоты в мочу, что можно, по-видимому, связать с недостаточным количеством пиридоксина в препарате, либо с теоретически возможной инактивацией его еще в составе лекарственной формы. В условиях данного эксперимента наиболее показательно снижение экскреции при добавлении пиридоксина в состав препарата «Теризидон В₆®». В группах контрольных и интактных животных не было отмечено ни единого случая выявления ксантуреновой кислоты в моче.

Список использованных источников

1. Усов, К. И. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид (экспериментальное исследование) / К. И. Усов, Г. Г. Юшков, А. В. Машанов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 76–82.
2. Усов, К. И. Фармакология и токсикология современных противотуберкулезных препаратов / К. И. Усов, Г. Г. Юшков. – М.: Федеральное государственное автономное об-

Заключение

Воздействие современными ПТП в условиях хронического эксперимента вызывает экскрецию ксантуреновой кислоты с мочой подопытных животных, что позволяет сделать следующие выводы:

экскреция ксантуреновой кислоты в мочу у подопытных животных носит дозозависимый характер;

наличие экскреции ксантуреновой кислоты в моче подопытных животных на фоне её отсутствия у контрольных и интактных животных можно отнести к диагностически значимым биохимическим маркерам измененного обмена триптофана;

воздействие ПТП, содержащими пиридоксина гидрохлорид, приводило к снижению или отсутствию экскреции ксантуреновой кислоты с мочой, что является экспериментальным фактом подкрепления «пиридоксальной» гипотезы интоксикаций.

наиболее выраженный эффект снижения экскреции ксантуреновой кислоты выявлен при добавлении пиридоксина в состав препарата «Теризидон В₆®».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

разовательное учреждение высшего образования «Государственный университет просвещения», 2024. – 436 с.

3. Усов, К. И. Биохимический контроль действия противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих витамин В₆ / К. И. Усов, А. Г. Мойсенок, М. М. Расулов // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 1(6). – С. 19–26.
4. Bapurao, S. Biochemical assessment of vitamin B6 nutritional status in pregnant women with orolingual manifestations /

- S. Bapurao, L. Raman, P. G. Tulpule // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 1982. – Vol. 36, № 4. – P. 581–586.
5. Donald, E. A. The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. II. Assessment by tryptophan metabolites, vitamin B6, and pyridoxic acid levels in urine / E. A. Donald, T. R. Bosse // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 1979. – Vol. 32, № 5. – P. 1024–1032.
6. Мейрамов, Г. Г. О диabetогенном действии ксантуреновой кислоты / Г. Г. Мейрамов, К. Д. Конерт, А. Г. Мейрамова // *Проблемы эндокринологии*. – 2001. – № 1. – С. 39–44.
7. РД 64-126-91 «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». – М., 1991.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
9. О нецелесообразности применения собак в качестве экспериментально-биологической модели при доклинических исследованиях комбинированных препаратов, содержащих изониазид / К. И. Усов, Г. Г. Юшков, А. А. Гущина [и др.] // *Лабораторные животные как основа экспериментальной медицины : материалы научно-практической конференции, посвящённой 25-летию создания службы экспериментального биомедицинского моделирования*. – Томск: Печатная мануфактура, 2009. – С. 104–106.
10. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.lawrussia.ru/texts/legal_822/doc822a409x272.htm (дата обращения: 22.05.2025).
11. Об утверждении правил лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н [Электронный ресурс]. – URL: <http://old.soramn.ru/getres.php3?resid=15&reslocale=RU&resgroup=5> (дата обращения: 22.05.2025).
12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Usov KI. Farmakologiya i toksikologiya sovremennykh protivotuberkuleznykh preparatov. Moscow: Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya "Gosudarstvennyi universitet prosveshcheniya"; 2024. 436 p. (In Russ.)
3. Usov KI. Biokhimicheskii kontrol' deistviya protivotuberkuleznykh preparatov, soderzhashchikh i ne soderzhashchikh vitamin B6 [Biochemical control of the effect of anti-tuberculosis drugs containing and not containing vitamin B6]. *Biokhimiya i molekulyarnaya biologiya*. 2025;4(1(6)): 19-26. (In Russ.)
4. Bapurao S, Raman L, Tulpule PG. Biochemical assessment of vitamin B6 nutritional status in pregnant women with orolingual manifestations. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(4):581-586.
5. Donald EA, Bosse TR. The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. II. Assessment by tryptophan metabolites, vitamin B6, and pyridoxic acid levels in urine. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(5):1024-1032.
6. Meiramov GG, Konert KD, Meiramova AG. O diabetogennom deistvii ksanturenovoi kisloty. *Problemy endokrinologii*. 2001;(1):39-44. (In Russ.)
7. RD 64-126-91. Pravila doklinicheskoi otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP). Moscow; 1991. (In Russ.)
8. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)
9. Usov KI, Yushkov GG, Gushchina AA, et al. O netselesoobraznosti primeneniya sobak v kachestve eksperimental'no-biologicheskoi modeli pri doklinicheskikh issledovaniyakh kombinirovannykh preparatov, soderzhashchikh izoniiazid. In: *Laboratornye zhivotnye kak osnova eksperimental'noi meditsiny*. Tomsk: Pechatnaya manufaktura; 2009. p. 104–106. (In Russ.)
10. O merakh po dal'neishemu sovershenstvovaniyu organizatsionnykh form raboty s ispol'zovaniem eksperimental'nykh zhivotnykh: Order of the USSR Ministry of Health No. 755 of August 12, 1977. Available from: http://www.lawrussia.ru/texts/legal_822/doc822a409x272.htm (accessed: 2025 May 22). (In Russ.)
11. Ob utverzhdenii pravil laboratornoi praktiki: Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708n of August 23, 2010. Available from: <http://old.soramn.ru/getres.php3?resid=15&reslocale=RU&resgroup=5> (accessed: 2025 May 22). (In Russ.)
12. Glantz SA. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ.)

References

XANTHURIC ACID AS A BIOCHEMICAL MARKER OF TRIPTOFANE METABOLISM IN THE USE OF MODERN ANTITUBERCULOSIS DRUGS

K. I. Usov¹, A. G. Moiseyenko², M. M. Rasulov³

¹State University of Education, Moscow, Russian Federation;

²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus;

³State Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow, Russian Federation

Background. The inactivation of pyridoxine and pyridoxal-dependent enzymes caused by antitubercular drugs (ATDs) shifts the intermediate metabolism of tryptophan toward the kynurenine pathway, leading to excessive xan-

thurenic acid production. The search for biochemical markers and the assessment of their diagnostic significance for clinical medicine remain relevant tasks in biochemistry and pharmacology.

Objective. To study the dynamics of urinary xanthurenic acid excretion in laboratory animals following prolonged administration of modern ATDs.

Materials and Methods. The study was conducted on experimental biological models (nonlinear white rats: males and females). Seventeen ATDs were investigated: Isoniazid, Ftizoaktiv, Protubetam, Protubetam B6, Protubpira, Protubpira B6, Protub-2, Protub-3, Protub-4, Protub-4 Plus, Protub-5, Protub-Lome, Protubutin, Cycloserine, Cycloserine Plus, Terizidone, and Terizidone B6.

Results. Experimental data on a range of antitubercular drugs demonstrated that urinary xanthurenic acid excretion in animals serves as a diagnostically significant marker of altered tryptophan metabolism following prolonged administration at varying doses. Additionally, a substantial reduction in excretion was observed upon the inclusion of pyridoxine hydrochloride in the drug formulations.

Conclusions. The presence of xanthurenic acid excretion in the urine of test animals, compared to its absence in control and intact animals, can be considered a diagnostically significant biochemical marker of altered tryptophan metabolism.

Keywords: antitubercular drugs, xanthurenic acid, biochemical marker, excretion, urine, pyridoxine hydrochloride, experimental studies.

For citation: Usov KI, Moiseyenko AG, Rasulov MM. Xanthuric acid as a biochemical marker of triptofane metabolism in the use of modern antituberculosis drugs. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 6–11 (in Russian).

Поступила 14.07.2025

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЗАКРЫТИИ ПЕРФОРАТИВНОГО ОТВЕРСТИЯ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА БЕСШОВНЫМ СПОСОБОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. И. Макаревич¹, В. В. Кудло¹, И. Г. Жук¹, И. Э. Гуляй¹, Д. Ф. Якимович²

*¹Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Республика Беларусь;*

*²Гродненская университетская клиника
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение. Операция простого ушивания прободной язвы желудка часто приводит к развитию осложнений в послеоперационном периоде. Поэтому выбор объема первичной операции у пациентов с перфорацией язвы требует дополнительного изучения.

Цель исследования. Дать оценку показателям биохимического анализа крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса в стенке желудка при применении бесшовного способа закрытия перфоративного отверстия язвы желудка в сравнении с шовным в эксперименте.

Материалы и методы. Изучены показатели биохимического анализа крови лабораторных крыс, уровня прооксидантов и антиоксидантов в образцах ткани желудка после бесшовного закрытия перфоративного отверстия язвы желудка в эксперименте.

Результаты. Отмечено снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в биохимическом анализе крови, снижением уровня оксидантов (ДК, МДА) и увеличением уровня антиоксидантов (GSH, каталаза) в периульцерозной зоне стенки желудка в различные сроки после операции при применении окисленной регенерированной целлюлозы «Сургитамп» и фибринового клея «Фибринолат» при бесшовной герметизации перфоративного отверстия язвы желудка в сравнении с ушиванием.

Заключение. Окисленная регенерированная целлюлоза «Сургитамп» в комбинации с фибриновым клеем «Фибринолат» при бесшовном закрытии перфоративного отверстия желудка проявляет антиоксидантный эффект, не вызывает патологических изменений в концентрации биологических субстратов в плазме крови и приводит к снижению уровня СРБ на 7-е и 14-е сутки после операции в сравнении с шовным.

Ключевые слова: прободная язва, ушивание, бесшовные методы, фибриновый клей, окисленная регенерированная целлюлоза, перекисное окисление липидов.

Для цитирования: Сравнительный анализ изменений лабораторных показателей при закрытии перфоративного отверстия язвы желудка бесшовным способом в эксперименте / Е. И. Макаревич, В. В. Кудло, И. Г. Жук [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 12–20.

Введение

Перфорация является наиболее частым и опасным для жизни осложнением язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, требующим хирургического вмешательства. Устойчивая мировая тенденция к снижению общего количества пациентов с гастродуоденальными язвами мало повлияло на показатели летальности при данной патологии (от 10 до 40 %) [1].

Результаты лечения пациентов с прободными язвами зависят от времени начала заболевания, сопутствующей патологии, возраста пациента и метода оперативного пособия [2].

В настоящее время в хирургическом лечении пациентов с перфоративной язвой в клиниках используется различная тактика. Показания к разнообразным операциям при перфоративной язве, а также выбор методики и техники до сих пор оста-

ются предметом обсуждения [3]. Радикальным методом лечения пациентов с перфоративной язвой по-прежнему является резекция желудка в различных модификациях, но она сопровождается более высокой послеоперационной летальностью и требует достаточной квалификации оперирующего хирурга.

В соответствии с клиническими протоколами Министерства Здравоохранения Республики Беларусь одним из основных методов оперативного лечения перфоративной гастродуоденальной язвы является ушивание, как открытым, так и лапароскопическим доступом [4]. Операция простого ушивания часто приводит к развитию осложнений и рецидиву язвенной болезни в послеоперационном периоде. Поэтому подходы к выбору объема первичной операции у пациентов с перфорацией язвы желудка требуют дальнейшего изучения.

В последние годы используется в хирургической практике группа препаратов, содержащих компоненты и факторы свертывающей системы крови (фибриновые клея «Фибриностат», «Фибриностат М» производитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»). Доказано, что фибриновый клей, не только позволяет осуществить гемостаз, но и стимулирует регенерацию при нанесении на раневую поверхность [5]. Он обладает положительными свойствами: высокопластичен, неагрессивный и гомологичный по отношению к рецепиентным тканям. Фибриновый клей применяют в хирургии для фиксации различных тканей и органов, герметизации сосудистых и кишечных швов, изоляции швов на паренхиме легких, плевре, трахее, бронхах, пищеводе, для ускорения заживления ран [5].

Окисленная целлюлоза (ОЦ) находит применение в качестве средств для заживления ран и остановки кровотечений. ОЦ обладает такими свойствами как механическая прочность, отсутствие токсичности, химическая индифферентность, волокнистость и др. [6]. Ее производные, такие как окисленная регенерированная целлюлоза (ОРИЦ) и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), растворяющиеся в воде, применяются в виде гемостатических и ранозаживляющих средств.

Состояние, при котором окислительные процессы превышают мощность антиоксидантных защитных систем организма, называется окислительный стресс. Он является важнейшим патогенетическим фактором, запускающим повреждение и развитие воспаления на фоне истощения эндогенных запасов антиоксидантов [7].

Накопление в ткани прооксидантов (диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и др.) ведет к повреждению клеточных мембран и нарушению регенерации. Избыточному образованию активных форм кислорода противостоит система, ведущим звеном которой являются антиоксиданты (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатион, витамин Е, витамин С и др.) [8].

Цель исследования. Дать оценку показателям биохимического анализа крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса в стенке желудка при применении бесшовного способа закрытия перфоративного отверстия язвы желудка в сравнении с шовным в эксперименте.

Материалы и методы

Исследования выполнялись на 40 белых лабораторных крысах весом 200–230 грамм. Все этапы

эксперимента проводились в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях», а также с соблюдением «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований» Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Под общим обезболиванием кетаминном (в дозировке 0,1 мл на 100 грамм массы тела) по средней линии выполнялось вскрытие брюшной полости. В рану выводился желудок для моделирования перфоративной язвы по разработанной нами методике (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № а 20250082 от 12 июня 2025 г.). На передней стенке дистального его отдела интрамурально выполнялась инъекция 0,1 мл 3,6% – HCl. После 10 минутной экспозиции отмечался визуальный некроз всех слоев передней стенки желудка в месте инъекции. В дальнейшем в центре некроза моделировалось перфоративное отверстие пункционной иглой диаметром 2 мм.

Животные были разделены на 2 группы в зависимости от метода закрытия перфоративного отверстия. В контрольной группе перфорацию закрывали узловыми швами с перитонизацией участком большого сальника на ножке. В опытной группе перфорацию герметизировали фрагментом окисленной регенерированной целлюлозы с уровнем кислотности Ph 3,5–4,5 «Сургитамп» (производитель «Эргон Эст», г. Молодечно), которая приклеивалась фибриновым клеем «Фибриностат» с выступом от края дефекта 0,3 см. Далее брюшную полость послойно ушивали.

На 3-и, 7-е, 14-е, 28-е сутки после операции по 5 животных выводились из эксперимента. Производился забор крови для проведения биохимического анализа крови (БАК) и ткани желудка из периульцерозной зоны для исследования показателей прооксидантно-антиоксидантного статуса.

Для оценки воздействия данного метода на функцию внутренних органов выбран определенный перечень параметров БАК. Определение уровня общего белка плазмы крови, аланин-(АлАТ) – и аспартатаминотрансфераз (АсАТ) необходимо для оценки белково-ферментообразующей функции печени. Показатель общего билирубина нужен для оценки пигментного обмена, показатель уровня мочевины и креатинина – для оценки азотистого обмена, С-реактивный белок (СРБ) как показатель септических осложнений. Опыт проводился с использованием стандартных реагентов для определения биохимических пара-

метров. Содержание изучаемых биохимических показателей определяли в плазме общепринятыми биохимическими методами [9].

Для исследования прооксидантно-антиоксидантного статуса участок стенки желудка крысы выделяли и помещали в жидкий азот, в котором хранили до использования. Для получения гомогенатов образцы тканей массой 200 мг измельчали в гомогенизаторе (стекло/тефлон) при 4000 об/мин в 1,8 мл холодного 0,01 мМ калий-фосфатного буфера, pH 7,38, содержащего 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 10 мМ Na₂HPO₄, 1,76 мМ KH₂PO₄, 1 мМ ЭДТА и далее гомогенаты хранили при температуре 4 °С. Активность свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию первичных (ДК) и вторичных (МДА) продуктов перекисного окисления липидов. Для исследования антиоксидантной системы изучали содержание неферментативных (восстановленный глутатион (GSH), α-токоферол), и ферментативных (активность каталазы и СОД) компонентов.

Уровень ДК выражали в ЕД/г ткани и исследовали с помощью метода [10], основанного на интенсивности поглощения диеновых структур гидроперекисей липидов в области 233 нм на спектрофлуориметре CM 2203 («СОЛАР», Беларусь). Концентрацию МДА выражали в мкмоль/г ткани. МДА определяли по взаимодействию с тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета [10]. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре PV1251C («СОЛАР», Беларусь) при длине волны 540 нм, по отношению к контролю. Содержание GSH исследовали по модифицированному методу Дж. Седлак и Р. Линдсэй и выражали в мкмоль/г [11]. В основе метода лежит реакция взаимодействия SH-групп глутатиона с 5,5-дитиобис (2-нитробензойной кислотой), способной поглощать свет при длине волны 412 нм. ткани. Для определения активности каталазы в гомогенатах использовали метод М. Королюка [12]. Он основан на спектрофотометрической регистрации количества

окрашенного продукта реакции H₂O₂ с молибденово-кислым аммонием, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм. За единицу активности принимали количество фермента, катализирующее образование 1 ммоль продукта за 1 минуту в условиях испытания. Активность СОД оценивали методом, основанным на скорости ингибирования реакции аутоокисления адреналина и выражали в условных единицах на мг белка [13]. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре PV1251C («СОЛАР», Беларусь) при длине 347 нм через 30 секунд в течение 3 мин относительно пробы без адреналина. За 1 условную единицу принимали 1% ингибирования. Концентрацию α-токоферола определяли по методу С.Л. Тэйлор [14], основанному на определении интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длине волны возбуждения 286 нм и испускания 330 нм на спектрофлуориметре CM 2203 («СОЛАР», Беларусь). Концентрацию α-токоферола выражали в мкмоль/г ткани.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе «Statistica 10». Описательная статистика численных показателей в группах приведены в виде «M±SD», где «M» – среднее арифметическое, «SD» – стандартная ошибка показателя. Нормальность распределений показателей проверялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Сравнение численного показателя между группами выполнялось при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) для независимых выборок с предварительной проверкой при помощи критерия Ливена гипотезы об отсутствии различий в групповых дисперсиях показателя. Если ANOVA указывал на наличие статистически значимых различий между, как минимум, 2 средними, то проводились попарные апостериорные сравнения средних по критерию Тьюки.

Результаты и обсуждение

Полученные нами данные биохимического анализа крови экспериментальных групп приведены в таблицах 1–2.

Таблица 1 – Значения параметров биохимического анализа крови в ранние послеоперационные сроки (M±SD)

Table 1 – Values of parameters of biochemical blood analysis in the early postoperative period (M±SD)

Сроки после операции, сутки	Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
3	Общий белок, г/л	60,1±3	54,7±0,8
	Мочевина, ммоль/л	7,02±0,19	6,44±0,93
	Креатинин, мкмоль/л	63,54±4,49	48,13±5,1
	Общий билирубин, ммоль/л	7,44±4,12	4,39±3,9
	АсАТ, Ед/л	109,8±84,3	136,4±33,4
	АлАТ, Ед/л	220,9±227	40,9±6,5
	СРБ, мг/л	2,16±1,2	0,142±0,045

Сроки после операции, сутки	Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
7	Общий белок, г/л	64,8±9,3	58,6±2,4
	Мочевина, ммоль/л	6,56±0,75	6,38±0,66
	Креатинин, мкмоль/л	54,95±2,79	55,85±8,35
	Общий билирубин, ммоль/л	20,35±11,97	10,2±8,99
	АсАТ, Ед/л	122,5±41,4	489,4±823,1
	АлАТ, Ед/л	52,2±15,2	45,7±11,5
	СРБ, мг/л	1,47±0,97	0,168±0,043*

* Статистически значимые различия изучаемых параметров по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences in the studied parameters in relation to the control group ($p < 0.05$).

Таблица 2 – Значения параметров биохимического анализа крови в поздние послеоперационные сроки (M±SD)

Table 2 – Values of parameters of biochemical blood analysis in the late postoperative period (M±SD)

Сроки после операции, сутки	Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
14	Общий белок, г/л	78,7±35,1	59,9±4
	Мочевина, ммоль/л	6,91±0,94	7,38±0,51
	Креатинин, мкмоль/л	60,66±3,11	61,4±10,88
	Общий билирубин, ммоль/л	5,47±3,11	8,35±4,74
	АсАТ, Ед/л	131,6±19,5	303,7±469,6
	АлАТ, Ед/л	76,6±24,6	71,9±19,9
	СРБ, мг/л	0,52±0,32	0,164±0,061*
28	Общий белок, г/л	70,1±10,5	66,4±2,2
	Мочевина, ммоль/л	7,32±1,29	7,93±0,32
	Креатинин, мкмоль/л	55,23±4,84	53,94±6,69
	Общий билирубин, ммоль/л	14,14±18,37	5,46±3,89
	АсАТ, Ед/л	139,8±24,9	122,3±17,1
	АлАТ, Ед/л	96,3±21,2	59,4±13,1*
	СРБ, мг/л	0,56±0,43	0,164±0,067

* Статистически значимые различия изучаемых параметров по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences in the studied parameters in relation to the control group ($p < 0.05$).

Анализируя вышеописанные данные необходимо отметить, что на 3-и сутки после операции достоверных различий в опытной и контрольной группе не было по всем исследуемым показателям. На 7-е сутки в опытной группе уровень СРБ ($p = 0,0052$) достоверно ниже, чем в контрольной на 88,5 %. На 14-е сутки после операции в опытной группе также отмечался достоверно более низкий показатель СРБ на 68,4% ($p = 0,0251$). Показатель АлАТ на 28-е сутки был на 38,31 % ниже ($p = 0,0099$), чем в группе контроля. В ранние и поздние послеоперационные сроки остальные показатели биохимического анализа крови без достоверных отличий.

Как известно, повышение уровня СРБ служит маркером инфекционно-воспалительного процесса и/или повреждения тканей [15]. Вероятной причиной снижения данного показателя на 7-е и 14-е сутки в опытной группе по сравнению с кон-

тролем является бактерицидное и репаративное действие фибринового клея [16,17]. Он способствует оптимизации показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета [18]. Противовоспалительный эффект фибринового клея связан со свойствами одного из его компонентов – тромбина, который участвует в заживлении, индуцируя процессы репарации и регулируя активность тучных клеток, секретирующих медиаторы воспаления [19]. Кроме того, в экспериментах на животных моделях с инфицированием была продемонстрирована антибактериальная активность окисленной регенерируемой целлюлозы [20]. Достоверно значимое снижение АлАТ на 28-е сутки в опытной группе говорит об отсутствии гепатотоксического воздействия данного метода.

Полученные нами данные прооксидантно-антиоксидантного статуса ткани желудка приведены в таблицах 3–4.

Таблица 3 – Показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса в периульцерозной зоне стенки желудка в опытной и контрольной группе в ранние послеоперационные сроки (M±SD)

Table 3 – Indicators of prooxidant-antioxidant status in the periulcer zone of the gastric wall in the experimental and control groups in the early postoperative periods (M±SD)

Сроки после операции, сутки	Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
3	GSH, мкмоль/г	267,4±75,61	164,52±54,1
	Каталаза, нмоль/мин/г	5,154±0,98	7,424±0,617*
	МДА, мкмоль/г	19,67±4,91	7,295±1,412*
	ДК, ЕД/г	4±0,99	11,1±2,21*
	СОД, усл.ед	0,36±0,047	1±0,17
	α-токоферол, мкмоль/г	13,65±0,49	9,503±2,046*
7	GSH, мкмоль/г	342,07±28,07	1126,28±248,09*
	Каталаза, нмоль/мин/г	2,195±0,881	5,967±1,641*
	МДА, мкмоль/г	17,24±2,2	11,339±2,548*
	ДК, ЕД/г	10,6±1,51	6,59±1,52*
	СОД, усл.ед	1±0,15	1,29±0,22
	α-токоферол, мкмоль/г	13,89±0,5	12,45±1,93

* Статистически значимые различия изучаемых параметров по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences in the studied parameters in relation to the control group ($p < 0.05$);

Таблица 4 – Показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса в периульцерозной зоне стенки желудка в опытной и контрольной группе в поздние послеоперационные сроки (M±SD)

Table 4 – Indicators of prooxidant-antioxidant status in the periulcer zone of the gastric wall in the experimental and control groups in the late postoperative periods (M±SD)

Сроки после операции, сутки	Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
14	GSH, мкмоль/г	162,96±28,86	823,33±124,28**
	Каталаза, нмоль/мин/г	5,386±1,562	3,877±1,122
	МДА, мкмоль/г	16,72±1,91	10,169±1,834*
	ДК, ЕД/г	9,54±1,51	5,33±1,2*
	СОД, усл.ед	1±0,26	1,35±0,26
	α-токоферол, мкмоль/г	12,193±3,23	14,94±1,16
28	GSH, мкмоль/г	498,2±55,35	1237,31±250,77*
	Каталаза, нмоль/мин/г	4,161±0,812	4,823±0,964
	МДА, мкмоль/г	12,951±3,224	8,114±2,616
	ДК, ЕД/г	4,08±0,69	3,07±1,07
	СОД, усл.ед	1,18±0,41	0,98±0,09
	α-токоферол, мкмоль/г	13,73±0,8	13,78±0,96

* Статистически значимые различия изучаемых параметров по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

** Высоко статистически значимые различия изучаемых параметров по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$).

* Statistically significant differences in the studied parameters in relation to the control group ($p < 0.05$).

** Highly statistically significant differences in the studied parameters in relation to the control group ($p < 0.001$).

При сравнительной оценке результатов между группами установлено, что на 3-и сутки в опытной группе уровень каталазы достоверно выше ($p = 0,0048$) в 1,44 раза, концентрация ДК – в 2,77 раза ($p = 0,0279$). МДА достоверно ($p = 0,0082$) ниже в опытной группе в 2,69 раза, α-токоферол ($p = 0,0033$) в 1,43 раза в сравнении с контрольной.

На 7-е сутки в группе с бесшовным методом закрытия перфоративного отверстия отмечается повышение в периульцерозной зоне стенки желудка

ка концентрации антиоксидантов: GSH ($p = 0,0069$) в 3,29 раза и каталазы ($p = 0,0078$) в 2,72 раза. Прооксиданты напротив снизились по отношению к контролю – МДА ($p = 0,0128$) в 1,52 раза, ДК ($p = 0,043$) в 1,6 раз.

На 14-е сутки выявлены схожие результаты: МДА ($p = 0,0151$) и ДК ($p = 0,0069$) достоверно ниже в опытной группе в 1,65 и 1,78 раза соответственно, GSH выше в группе с бесшовным методом ($p = 0,0002$) в 5,05 раз.

На 28-е сутки в опытной группе показатель GSH статистически достоверно выше, чем в контрольной ($p = 0,0013$) в 2,48 раза.

Анализируя вышеперечисленные данные видно, что на 3-и сутки увеличивались некоторые показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса, что отражает естественный процесс активации перекисного окисления липидов при язвенной болезни желудка [21]. На 7-е и 14-е сутки отмечается выраженное снижение прооксидантов и увеличение антиоксидантов, что свидетельствует об антиоксидантном эффекте бесшовного способа.

Прямая связь и зависимость между остротой воспалительной реакции и степенью активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в очаге воспаления ранее были изучены. Медиаторы воспаления, такие как гистамин, серотонин, брадикинин, стимулируют активацию ПОЛ, повышают количество его продуктов [22]. Активация ПОЛ при воспалительных заболеваниях проявляется прежде всего в повышении количества первичных продуктов ПОЛ (свободных радикалов, гидропероксидов, липидных пероксидов). Также под влиянием воспалительной активации ПОЛ развивается снижение антиокислительной активности (АОА) тканей, подвергшихся воспалительному процессу, а затем и антиоксидантных резервов. Снижаются как общая АОА, так и содержание α -токоферола, небелковых тиоловых групп, восстановленного глутатиона и фосфолипидов. В ранний период развития воспалительного процесса возможно реактивное компенсаторное увеличение АОА, содержания восстановленного глутатиона и других эндогенных антиоксидантов (АО), которое, при продолжающемся воспалении, сменяется их снижением [22].

С учетом вышеуказанного, антиоксидантный эффект бесшовного способа закрытия перфоративного отверстия вероятнее всего связан с комбинированным действием фибринового клея «Фибрино-стат» и окисленной регенерированной целлюлозы «Сургитамп». К механизмам реализации данного эффекта можно отнести отсутствие ско-

прометированного кровообращения (компрессионной ишемии шовным материалов в контрольной группе), а также бактерицидное, противовоспалительное и репаративное действие фибринового клея, антибактериальными свойствами окисленной регенерированной целлюлозы [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Способность данного метода повышать активность каталазы, выявленная нами, также может являться одним из механизмов, лежащих в основе реализации противоязвенного, гастропротекторного эффекта [23]. Кроме того, высокое содержание в ткани желудка GSH к 28 суткам свидетельствует о пролонгированном антиоксидантном действии бесшовного метода.

Заключение

1. Результаты проведенных биохимических исследований свидетельствуют об отсутствии патологических изменений в концентрации биологических субстратов в плазме крови после бесшовного закрытия перфоративного отверстия желудка с использованием фибринового клея «Фибрино-стат» и окисленной регенерированной целлюлозы «Сургитамп» в сравнении с шовным.

2. Применение бесшовного способа при герметизации перфоративного отверстия язвы желудка с использованием фибринового клея «Фибрино-стат» и окисленной регенерированной целлюлозой «Сургитамп» приводит к достоверно значимому снижению уровня СРБ на 7-е и 14-е сутки после операции в сравнении с классическим шовным методом.

3. Герметизация перфоративного отверстия желудка окисленной регенерированной целлюлозой «Сургитамп» с использованием фибринового клея «Фибрино-стат» проявляет антиоксидантный эффект в периульцерозной зоне стенки желудка в сравнении с ушиванием, что проявляется снижением уровня оксидантов (ДК, МДА) и увеличением уровня антиоксидантов (GSH, каталаза) в различные сроки после операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Вопросы диагностики и лечения перфоративной гастродуоденальной язвы / Г. А. Соломонова, С. И. Третьяк, А. В. Нежилова, В. П. Маслов // Военная медицина. – 2024. – № 4(73). – С. 55–59. DOI: 10.51922/2074-5044.2024.4.55.
2. Облокулов, З. Т. Современное состояние хирургического лечения перфоративных гастродуоденальных язв (Обзор литературы) / З. Т. Облокулов, И. Ш. Шоназаров, С. И. Шоназаров // Research Focus. – 2024. – Т. 3, №. 1. – С. 290–299. DOI: 10.5281/zenodo.10578105
3. Омаров, М. Д. Современная тактика лечения гастродуоденальной перфорации / М. Д. Омаров // International

independent scientific journal. – 2021. – №. 33. – С. 61–67.

4. Борадзова, А. В. Оценка эффективности диагностических и лечебных возможностей у пациентов с язвой желудка и 12-перстной кишки, осложненной перфорацией / А. В. Борадзова // Наука, общество, культура: проблемы и перспективы взаимодействия в современном мире. – 2022. – С. 260–263.
5. Бордаков, В. Н. Малоинвазивные вмешательства с применением гемостатического средства фибрино-стат / В. Н. Бордаков, М. В. Доронин, П. В. Бордаков // Хирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 465–473.

6. Гемостатические и ранозаживляющие средства на основе биоразлагаемых полисахаридов (обзор) / Д. А. Мигалев, Б. Б. Сысоев, Г. Э. Бркич, С. Б. Евсеева // Вестник ВГУ, серия: химия. Биология. Фармация. – 2024. – № 3. – С. 97–109.
7. Мармыш, В. Г. Активность процессов перекисного окисления липидов (пол) и уровень антиоксидантной защиты в тканях глаза кроликов при экспериментальном иммуногенном увеите / В. Г. Мармыш, И. Э. Гуляй // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – С. 527–532.
8. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и постгастрорезекционных синдромах / А. В. Щербатых, В. И. Кулинский, А. А. Большешапов, С. В. Соколова. // Байкальский медицинский журнал – 2005. – Т. 52, № 3. – С. 9–13.
9. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников – М., 2009. – 889 с.
10. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 465 с.
11. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R. N. Lindsay // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25, № 1. – P. 192–205.
12. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 3. – С. 263–272.
14. Taylor, S. L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis / S. L. Taylor, M. P. Lamden, A. L. Tappel // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530–538. DOI: 10.1007/BF02532898
15. Оценка воспалительной реакции у крыс (обзор литературы) / С. В. Жуков, М. А. Беляк, Ю. А. Замана, Ю. Е. Минова // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, – № 3. – С. 56–62. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-56-62
16. Гемостатические химические и биологические средства местного действия / В. Н. Бордаков, М. В. Доронин, П. В. Бордаков, И. П. Реутский, Я. В. Синкевич, Д. А. Турцевич // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 4, – № 4. – С. 551–562.
17. Фибриновый клей в хирургии возрастных изменений лица / Э. Н. Юршевич, Р. Т. Адамян, И. О. Миланов, А. Л. Истратов, Е. А. Калабина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2007. – № 1. – С. 51–56.
18. Применение фибринового клея в лечении больных с эмпиемой плевры и бронхоплевральным свищом / А. В. Никулин, А. И. Романихин, Е. Г. Гандыбина, А. А. Петровская, А. Р. Паталова, А. В. Горбачева, Т. В. Хоробрых // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2024. – Т. 12, – № 3 (45). – С. 76–83.
19. Купцова, С. В. Тромбин – регулятор репаративных процессов при заживлении ран / С. В. Купцова, Д. Румшт // Биоорганическая химия. – 1998. – Т. 24, № 4. – С. 288–292.
20. Качмазов, А. А. Методы гемостаза и применение препаратов из окисленной восстановленной целлюлозы при резекции почки / А. А. Качмазов, А. А. Жернов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 4. – С. 68–71.
21. Полозова, Э. И. Пути повышения эффективности лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Э. И. Полозова, И. Е. Трохина // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2018. – № 2. – С. 24–28.
22. Трегубова, Н. В. Роль перекисного окисления липидов при воспалении / Н. В. Трегубова // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2013. – № 2. – С. 101–105.
23. Противоязвенные эффекты минеральной фракции илово-сульфидных пелоидов оз. Большое Яшалтинское при экспериментальном ulcerогенезе у крыс / К. Е. Бадмаева, Д. Л. Теплый, С. Е. Бадмаева, Н. Н. Абушинова // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 131–139. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.131

References

1. Solomonova GA, Tret'jak SI, Nezhikova AV, Maslov VP. Voprosy diagnostiki i lechenija perforativnoj gastroduodenal'noj jazvy [Issues of diagnosis and treatment of perforated gastroduodenal ulcer]. *Voennaja medicina* [Military medicine]. 2024;4(73):55-59. DOI: 10.51922/2074-5044.2024.4.55.
2. Oblokulov ZT, Shonazarov ISh, Shonazarov SI. Sovremennoe sostojanie hirurgicheskogo lechenija perforativnyh gastroduodenal'nyh jazv (Obzor literatury) [Current state of surgical treatment of perforated gastroduodenal ulcers (Literature review)]. *Research Focus*. 2024;3(1):290-299. DOI: 10.5281/zenodo.10578105
3. Omarov MD. Sovremennaja taktika lechenija gastroduodenal'noj perforacii [Modern tactics of treatment of gastroduodenal perforation] / *International independent scientific journal*. 2021;33:61-67.
4. Boradzova AV. Ocenka jeffektivnosti diagnosticheskikh i lechebnyh vozmozhnostej u pacientov s jazvoj zheludka i 12-perstnoj kishki, oslozhnennoj perforaciej [Evaluation of the effectiveness of diagnostic and therapeutic options in patients with gastric and duodenal ulcers complicated by perforation]. *Nauka, obshchestvo, kul'tura: problemy i perspektivy vzaimodejstija v sovremennom mire. [Science, Society, and Culture: Problems and Prospects of Interaction in the Modern World]*. 2022:260-263.
5. Bordakov VN, Doronin MV, Bordakov PV. Maloinvazivnye vmeshatel'stva s primeneniem gemostaticheskogo sredstva fibrinostat [Minimally invasive interventions using the hemostatic agent fibrinostat]. *Hirurgija. Vostochnaja Evropa. [Surgery. Eastern Europe]*. 2018;7(4):465-473.
6. Migalev DA, Sysuev BB, Brkich GJe, Evseeva SB. Gemostaticheskie i ranozazhivljajushhie sredstva na osnove biorazlagaemyh polisaharidov (obzor) [Hemostatic and wound healing agents based on biodegradable polysaccharides (review)] *Vestnik VGU, serija: himija. Biologija. Farmacija [VSU Bulletin, series: chemistry. Biology. Pharmacy.]* 2024; 3:97-109.
7. Marmysh VG, Gul'aj IJe. Aktivnost' processov perekisnogo okislenija lipidov (pol) i uroven' antioksidantnoj zashity v tkanjah glaza krolikov pri jeksperimental'nom immunogennom uveite [Activity of lipid peroxidation processes (pol) and the level of antioxidant protection in the eye tissues of rabbits with experimental immunogenic uveitis]. *Aktual'nye problemy mediciny [Current problems of medicine]*. 2021:527-532.
8. Shherbatyh AV, Kulinskij AV, Bol'sheshapov AA, Sokolova SV. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaja

- sistema pri jazvennoj bolezni zheludka, dvenadcatiperstnoj kishki i postgastrorezekecionnyh sindromah [Lipid peroxidation and antioxidant system in gastric ulcer, duodenal ulcer and post-gastrectomy syndromes] Bajkal'skij medicinskij zhurnal [Baikal Medical Journal]. 2005;52(3): 9-13.
- 9 Kamyschnikov VS. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovanijam i laboratornoj diagnostike [Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics]. – M., 2009. – 889 s.
 - 10 Kamyschnikov VS. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoy laboratornoj diagnostike: v 2 t. [Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics: in 2 volumes]. 2002; – 2-e izd. – Minsk: Belarus. 1. – 465 s.
 - 11 Sedlak J, Lindsay RN. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Anal. Biochem. 1968;25(1):192-205.
 - 12 Koroljuk MA, Ivanova LI, Majorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining catalase activity]. Laboratornoe delo [laboratory work]. 1988;1:16-19.
 - 13 Sirota TV. Novyj podhod v issledovanii processa avtookisleniya adrenalina i ispol'zovanie ego dlja izmerenija aktivnosti superoksiddismutazy [A new approach to the study of the process of adrenaline autooxidation and its use to measure the activity of superoxide dismutase]. Voprosy medicinskoj himii [Questions of medicinal chemistry]. 1999; 3:263-272.
 - 14 Taylor SL, Lamden MP, Tappel AL. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis. Lipids. 1976;11(7): 530-538. DOI: 10.1007/BF02532898
 - 15 Zhukov SV, Belja MA, Zamana JuA, Minakova JuE. Ocenka vospalitel'noj reakcii u krysa (obzor literatury) [Evaluation of the inflammatory response in rats (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij [Herald of New Medical Technologies]. 2022;29(3):56-62. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-56-62
 - 16 Bordakov VN, Doronin MV, Bordakov PV, Reutskij IP, Sinkevich JaV, Turcevich DA. Gemostaticheskie himicheskie i biologicheskie sredstva mestnogo dejstviya [Hemostatic chemical and biological agents of local action]. Gematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa [Hematology. Transfusiology. East Europe]. 2018;4(4):551-562.
 - 17 Jurshevich JeN., Adamjan RT, Milanov IO, Istranov AL, Kalabina EA. Fibrinovyy klej v hirurgii vozrastnyh izmenenij lica [Fibrin glue in surgery of age-related changes of the face]. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoj i jesteticheskoy hirurgii [Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery]. 2007;1:51-56.
 - 18 Nikulin AV, Romanihin AI, Gandybina EG, Petrovskaja AA, AR Patalova AR, Gorbacheva AV, Horobryh TV. Primenenie fibrinovogo kleja v lechenii bol'nyh s jempiemoy plevry i bronhoplevral'nym svishhom [Use of fibrin glue in the treatment of patients with pleural empyema and bronchopleural fistula] Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija. [Clinical and experimental surgery.] 2024;12(3): 76-83.
 - 19 Kupcova SV, Rumsht D. Trombin—reguljator reparativnyh processov pri zazhivlenii ran [Thrombin—a regulator of reparative processes during wound healing]. Bioorganicheskaja himija [Bioorganic chemistry]. 1998;24(4):288-292.
 - 20 Kachmazov AA, Zhernov AA. Metody gemostaza i primenenie preparatov iz oksislennoj vosstanovlennoj celljulozy pri rezekcii pochki [Methods of hemostasis and the use of preparations from oxidized reduced cellulose in kidney resection]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija [Experimental and clinical urology]. 2010;4:68-71.
 - 21 Polozova JeI, Trohina IE. Puti povyshenija jeffektivnosti lechenija jazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [Ways to improve the effectiveness of treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer]. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki [Scientific review. Medical sciences]. 2018;2:24-28.
 - 22 Tregubova NV. Rol' perekisnogo okisleniya lipidov pri vospalenii [The role of lipid peroxidation in inflammation]. Vestnik Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta [Bulletin of the North Caucasus Federal University]. 2013;2: 101-105.
 - 23 Badmaeva KE, Teplyj DL, Badmaeva SE, Abushinova NN. Protivojazzvennye jeffekty mineral'noj frakcii ilovo-sul'fidnyh peloidov oz. Bol'shoe Jashaltinskoe pri jeksperimental'nom ul'cerogeneze u krysa [Antilcer effects of the mineral fraction of silt-sulfide peloids of Lake Bolshoe Yashaltinskoye in experimental ulcerogenesis in rats]. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij [Journal of biomedical research]. 2019;7(2):131-139. DOI: 10.17238/issn2542-1298. 2019. 7.2.131

COMPARATIVE ANALYSIS OF CHANGES IN LABORATORY PARAMETERS DURING SUTURELESS CLOSURE OF A PERFORATED GASTRIC ULCER IN AN EXPERIMENTAL STUDY

E. I. Makarevich¹, V. V. Kudlo¹, I. G. Zhuk¹, I. E. Gulyay¹, D. F. Yakimovich²

¹*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus;*

²*Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus*

Background. Simple suturing of perforated gastric ulcers often leads to complications in the postoperative period. Therefore, the choice of primary surgical procedure in patients with ulcer perforation requires further study.

Objective. To evaluate blood biochemistry parameters and prooxidant-antioxidant status in the gastric wall after a sutureless closure of gastric ulcer perforations compared to a sutured closure in an experimental study.

Materials and Methods. Blood biochemistry parameters in laboratory rats, as well as prooxidant and antioxidant levels in gastric tissue samples, were studied after a sutureless closure of a gastric ulcer perforation.

Results. A decrease in C-reactive protein (CRP) levels, a decrease in oxidant levels (DK, MDA), and an increase in antioxidant levels (GSH, catalase) were observed in the periulcer zone of the gastric wall at various

postoperative times after the use of oxidized regenerated cellulose “Surgitamp” and fibrin glue “Fibrinostat” for sutureless closure of gastric ulcer perforations compared to suturing.

Conclusions. Oxidized regenerated cellulose “Surgitamp” in combination with fibrin glue “Fibrinostat” exhibits an antioxidant effect during sutureless closure of gastric perforations, does not cause pathological changes in plasma biological substrate concentrations, and results in reduced CRP levels on days 7 and 14 postoperatively compared to sutured closure.

Keywords: perforated ulcer, suturing, sutureless methods, fibrin glue, oxidized regenerated cellulose, lipid peroxidation.

For citation: Makarevich EI, Kudlo VV, Zhuk IG, Gulyay IE, Yakimovich DF. Comparative analysis of changes in laboratory parameters during sutureless closure of a perforated gastric ulcer in an experimental study. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 12–20 (in Russian).

Поступила 03.10.2025

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ ОРАЛТУРИНАБОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОЙ СТЕРОИДГИДРОКСИЛАЗЫ CYP3A4 ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ДОПИНГ-КОНТРОЛЯ

Ю. С. Бакакина¹, Д. В. Бабарико¹, Т. В. Цыбрук², А. В. Свирид², А. М. Тумилович²,
А. А. Гилеп², В. Э. Сяхович¹, Ю. Г. Походня¹

¹Национальная антидопинговая лаборатория,
аг. Лесной, Республика Беларусь;

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

Введение. Анаболические андрогенные стероиды (ААС) являются одними из наиболее часто используемых классов веществ для улучшения спортивных результатов, что представляет важную проблему допинг-контроля. По требованиям Всемирного антидопингового агентства (ВАДА) методы доказательной идентификации метаболитов ААС основаны на сравнении проб спортсменов со стандартными веществами, вопрос синтеза которых является актуальным.

Цель исследования. Провести ферментативный синтез гидроксипроизводных оралтуринабола с использованием рекомбинантной стероидгидроксилазы CYP3A4 человека для целей допинг-контроля.

Материалы и методы. Для получения гидроксипроизводных оралтуринабола использовали рекомбинантную стероидгидроксилазу CYP3A4 человека. Образование метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием. Выделение 6 β -гидроксиоралтуринабола проводили методом ВЭЖХ с помощью жидкостного хроматографа с диодно-матричным детектором.

Результаты. В результате реакции с участием CYP3A4 выявлен синтез четырех моногидроксипроизводных оралтуринабола с образованием 6 β -гидроксиоралтуринабола в качестве основного метаболита, который представляет интерес для допинг-контроля. В ходе работы 6 β -гидроксиоралтуринабол был выделен из реакционной смеси в чистом виде и его наработка составила 25 % от исходного содержания оралтуринабола, взятого для проведения реакции.

Заключение. В настоящей работе был осуществлен ферментативный синтез гидроксипроизводных значимого в допинг-контроле ААС оралтуринабола с использованием рекомбинантной стероидгидроксилазы CYP3A4 человека. Выделен в чистом виде основной метаболит – 6 β -гидроксиоралтуринабол. Дальнейшая работа направлена на получение долгоживущих метаболитов оралтуринабола с участием ферментов I и II фаз биотрансформации для целей допинг-контроля.

Ключевые слова: анаболические андрогенные стероиды, оралтуринабол, метаболиты, рекомбинантная стероидгидроксилаза CYP3A4 человека, жидкостная хромато-масс-спектрометрия, допинг-контроль.

Для цитирования: Ферментативный синтез гидроксипроизводных оралтуринабола с использованием рекомбинантной стероидгидроксилазы CYP3A4 человека для допинг-контроля / Ю. С. Бакакина, Д. В. Бабарико, Т. В. Цыбрук [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 21–27.

Введение

Анаболические андрогенные стероиды (ААС) являются одними из наиболее часто используемых классов веществ для улучшения спортивных результатов, что представляет важную проблему допинг-контроля. Некоторые спортсмены всегда стремились к спортивному совершенству и искали способы получить преимущество над своими конкурентами. Применение допинговых веществ не только неэтично и противоречит принципам честной конкуренции, но и представляет значи-

тельный риск для здоровья спортсменов [1]. Употребление ААС приводит к развитию нежелательных побочных эффектов, а также к возникновению депрессии и психологической зависимости.

В связи с этим, для допинг-контроля важно иметь надежный методический подход к выявлению ААС в биологических пробах. В организме человека ААС метаболизируются в ходе реакций фаз I и II биотрансформации с образованием ряда метаболитов, которые экскретируются с

мочой. По требованиям Всемирного антидопингового агентства (ВАДА) методы доказательной идентификации метаболитов ААС основаны на сравнении проб спортсменов со стандартными веществами. Получение стандартов является трудоемким и дорогостоящим процессом. Среди методов, используемых для получения стандартов метаболитов ААС, можно выделить следующие: выделение из биологических образцов, химический синтез, применение рекомбинантных микроорганизмов, использование клеточных культур [2].

Метод выделения метаболитов ААС из биологических образцов основан на сборе биологических образцов от человека или животных, которым были введены ААС. Экстрагированные метаболиты очищаются и анализируются с помощью различных аналитических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и газовая хроматография (ГХ) в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (МС/МС), спектрометрия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и другие. Выделение метаболитов ААС из биологических образцов позволяет получать метаболиты аутентичные природным метаболитам, но имеет недостатки, связанные с низким выходом, сложностью выделения и очистки, а также этическими и правовыми ограничениями.

Химический синтез заключается в проведении ряда химических реакций, в результате которых из исходного соединения ААС или его промежуточного продукта получается целевой метаболит [3]. Этот метод достаточно дорогостоящий и не может гарантировать получение аутентичных стероидов, при условии, что структура данных метаболитов не была достоверно установлена. Вместе с тем, химический синтез дает высокий выход метаболитов.

Применение рекомбинантных микроорганизмов заключается в том, что генетически модифицированные бактерии или грибы продуцируют интересующие стероид-модифицирующие ферменты, которые участвуют в метаболизме ААС [4]. Микроорганизмы могут быть культивированы в больших объемах и использованы для превращения стероидов в их метаболиты за одну или несколько стадий. Однако применение микроорганизмов имеет ряд существенных недостатков – низкую селективность, малый процент конверсии субстрата, необходимость культивирования условно-патогенных микроорганизмов (например, *Rhizopus oryzae*).

Использование клеточных культур относится к лабораторным методам *in vitro*. В данном подходе

первичные культуры клеток, иммортализованные клеточные линии, биопсийные препараты, а также микросомальные фракции печени, содержащие ферменты цитохромов P450, используют для наработки и выделения метаболитов ААС [5]. Клеточные культуры позволяют получить широкий спектр метаболитов ААС, максимально приближенный к таковому в организме человека, что затруднительно достичь при химическом синтезе или с использованием микроорганизмов. Кроме того, клеточные культуры представляют собой удобный инструмент для изучения метаболизма ААС в модельных системах *in vitro*, поскольку они легко культивируются в лабораторных условиях и могут быть использованы для проведения широкого спектра исследований.

Нами предложен вариант биотрансформации ААС, включающий получение рекомбинантных ферментов человека в высокоочищенном виде и наработку метаболитов ААС в результате последовательно проводимых реакций с применением данных ферментов. Именно комплексный подход к получению спектра метаболитов ААС с участием рекомбинантных ферментов человека I и II фаз биотрансформации отличает данный вариант биоконверсии ААС от аналогичных опубликованных подходов для модификации стероидов.

Одним из наиболее часто выявляемых ААС при допинг-контроле является оралтуринабол (4-хлор-17 β -гидрокси-17 α -метил-андроста-1,4-диен-3-он) [6]. В связи с этим, оралтуринабол был выбран в качестве модельного ААС для работы. У человека основными метаболитами I фазы биотрансформации оралтуринабола являются моно- и дигидроксилированные производные – 6 β -гидрокси-, 16 β -гидрокси-, 6 β ,16 β -дигидрокси- и 6 β ,12-дигидроксиоралтуринабол [7].

В настоящей работе представлены результаты по получению гидроксипроизводных оралтуринабола с использованием стероидгидроксилазы CYP3A4, которая является одним из наиболее важных ферментов семейства цитохромов P450 и играет ключевую роль в метаболизме многих лекарственных средств, включая ААС [8]. Ферментные семейства цитохромов P450 (CYP) катализируют гидроксилирование стероидного кольца регио- и стереоселективным образом, что позволяет в условиях *in vitro* получать метаболиты ААС аналогичные таковым в организме [9].

Цель исследования. Провести ферментативный синтез гидроксипроизводных оралтуринабола с использованием рекомбинантной стероидги-

дроксилазы CYP3A4 человека для целей допинг-контроля.

Материалы и методы

Объектом исследования являлось получение гидроксипроизводных оралтуринабола с использованием рекомбинантной стероидгидроксилазы CYP3A4 человека.

Получение стероидгидроксилазы CYP3A4 человека, НАДФН-цитохром P450 редуктазы (CPR) и микросомального цитохрома b5 (b5). Рекомбинантные препараты ферментов стероидгидроксилазы CYP3A4 человека, НАДФН-цитохром P450 редуктазы (CPR) и микросомального цитохрома b5 (b5) были получены в высокоочищенном виде (чистота >95 % по данным электрофореза в денатурирующих условиях) в соответствии с методиками, описанными ранее в работах [10–12].

Получение гидроксипроизводных оралтуринабола. Реакционная смесь для получения гидроксипроизводных оралтуринабола включала ферментативный комплекс, состоящий из CYP3A4, CPR и цитохрома b5 в соотношении 1:2:2, 50 мМ калий-фосфатный буфер (pH 7,4), 200 мкг/мл смесь фосфолипидов (L- α -дилаурил-sn-глицеро-3-фосфохолин, L- α -диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, L- α -фосфатидил-L-серин), 750 нг/мл холат натрия, 30 мМ MgCl₂, 3 мМ восстановленный глутатион и 100 мкМ оралтуринабол в конечном объеме 250 мкл. Реакцию запускали внесением 10 мМ НАДФН и инкубировали в течение 60 мин при 37 °С. В качестве контроля использовали образцы, не содержащие НАДФН. Реакцию останавливали внесением 50 % ацетонитрила. Эксперименты проводили в 3-кратной повторности.

Разделение метаболитов проводили с применением обращенно-фазной колонки Hypersil Gold C18 (150×2,1 мм, размер частиц 5 мкм, Thermo Scientific, США) с использованием сверхвысокоэффективного жидкостного хроматографа Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific, США). Масс-спектрометрическую детекцию осуществляли на масс-спектрометре высокого разрешения Q Exactive Plus (Thermo Scientific, США). Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения XCalibur (Thermo Scientific, США).

Выделение б β -гидроксиоралтуринабола проводили методом ВЭЖХ с помощью жидкостного хроматографа Infinity 1290 с диодно-матричным детектором (Agilent Technologies, США). Детекцию метаболита при фракционировании образца осуществляли при длинах волн 245 и 254 нм. Чистоту выделенного целевого метаболита оценивали хроматографически.

Результаты

С целью исследования возможности ферментативного синтеза гидроксипроизводных оралтуринабола были поставлены реакции в отношении данного ААС с использованием рекомбинантной стероидгидроксилазы CYP3A4 человека. Для работы CYP3A4 требуются редокс-партнеры для получения электронов от НАДФН – НАДФН-цитохром P450 редуктаза (CPR) и цитохром b5 (b5), которые были получены в высокоочищенном виде.

На первом этапе выполнения работы в результате проведения реакции гидроксирования оралтуринабола с участием рекомбинантной CYP3A4 человека было выявлено образование четырех моногидроксированных метаболитов. Как видно из данных, представленных на рисунке 1, CYP3A4 катализирует гидроксирование оралтуринабола с образованием б β -гидроксиоралтуринабола (время удерживания 8,8 мин) в качестве основного метаболита. Продемонстрировано точное совпадение времени удерживания стандарта б β -гидроксиоралтуринабола и основного метаболита оралтуринабола, полученного в результате проведения реакции.

На втором этапе выполнения работы было проведено выделение основного метаболита оралтуринабола (б β -гидроксиоралтуринабола) из реакционной смеси методом ВЭЖХ с регистрацией на диодно-матричном детекторе. Как видно из данных, представленных на рисунке 2, показано точное совпадение времени удерживания стандарта б β -гидроксиоралтуринабола и одной из изомерных форм гидроксиралтуринабола (время удерживания б β -гидроксиоралтуринабола – 7,5 мин), полученных при проведении реакции. В результате был выделен в чистом виде б β -гидроксиоралтуринабол (рисунок 3).

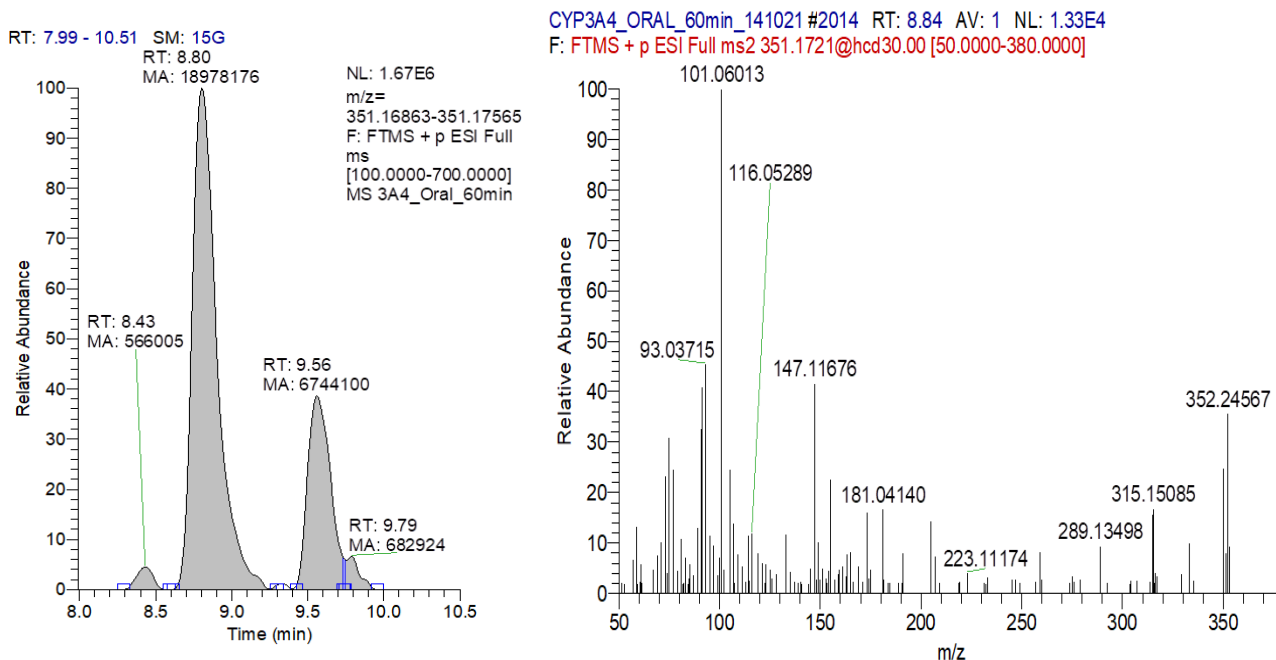
Наличие стандарта б β -гидроксиоралтуринабола позволяет точно оценить его образование в реакции. Таким образом, выход основного метаболита оралтуринабола (б β -гидроксиоралтуринабола) составил 25 % от исходного содержания оралтуринабола, взятого для проведения реакции (25 нмоль).

В организме человека оралтуринабол метаболизируется в ходе реакций фаз I и II биотрансформации, которые включают гидроксирование по C6-, C11-, C12- и C16-положениям стероидного кольца, восстановление А-кольца, эпимеризацию в структуре D-кольца, глюкуронидную конъюгацию и сульфатирование [7, 13, 14]. В исследованиях по экскреции оралтуринабола с мочой после однократного перорального приема было показано, что исходное соединение оралтуринабол обнаруживалось в моче в течение 72 ч [7], метаболиты

I фазы биотрансформации (полученные с участием стероидгидроксилаз, гидроксистероид дегидрогеназ, редуктаз и эпимеразы) – до 15 дней, метаболиты II фазы биотрансформации (полученные с участием сульфотрансфераз и глюкуронозилтрансфераз) – в течение длительного промежутка времени (до 60 дней).

Таким образом, 6 β -гидроксиоралтуринабол наработанный и выделенный в чистом виде в ходе проведения данного этапа комплексной научно-практической работы будет использован для дальнейшего получения долгоживущих метаболитов оралтуринабола, которые представляют интерес для допинг-контроля.

a



b

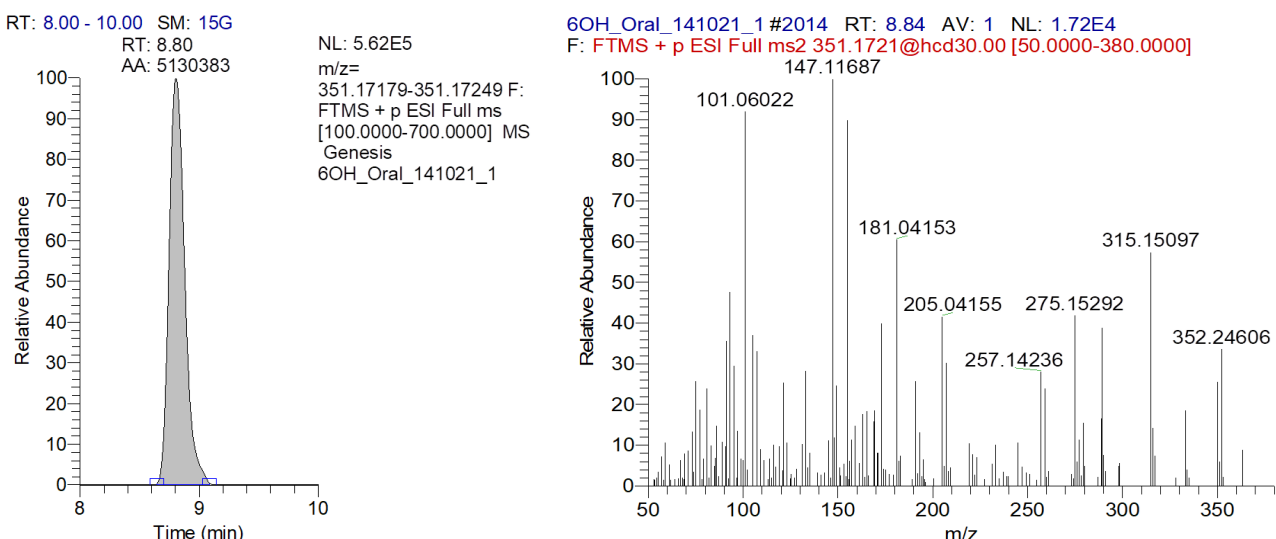


Рисунок 1 – Хроматограммы разделения и МС/МС-спектры моногидроксипроизводных оралтуринабола, полученных при протекании реакции с участием рекомбинантной СYP3A4 человека, (а) и стандарта 6 β -гидроксиоралтуринабола (время удерживания 8,8 мин) (б)

Figure 1 – Chromatograms and MS/MS spectra of oralturinabol monohydroxyderivatives produced by human recombinant CYP3A4 (a) and 6 β -hydroxyoralturinabol standard (retention time 8,8 min) (b)

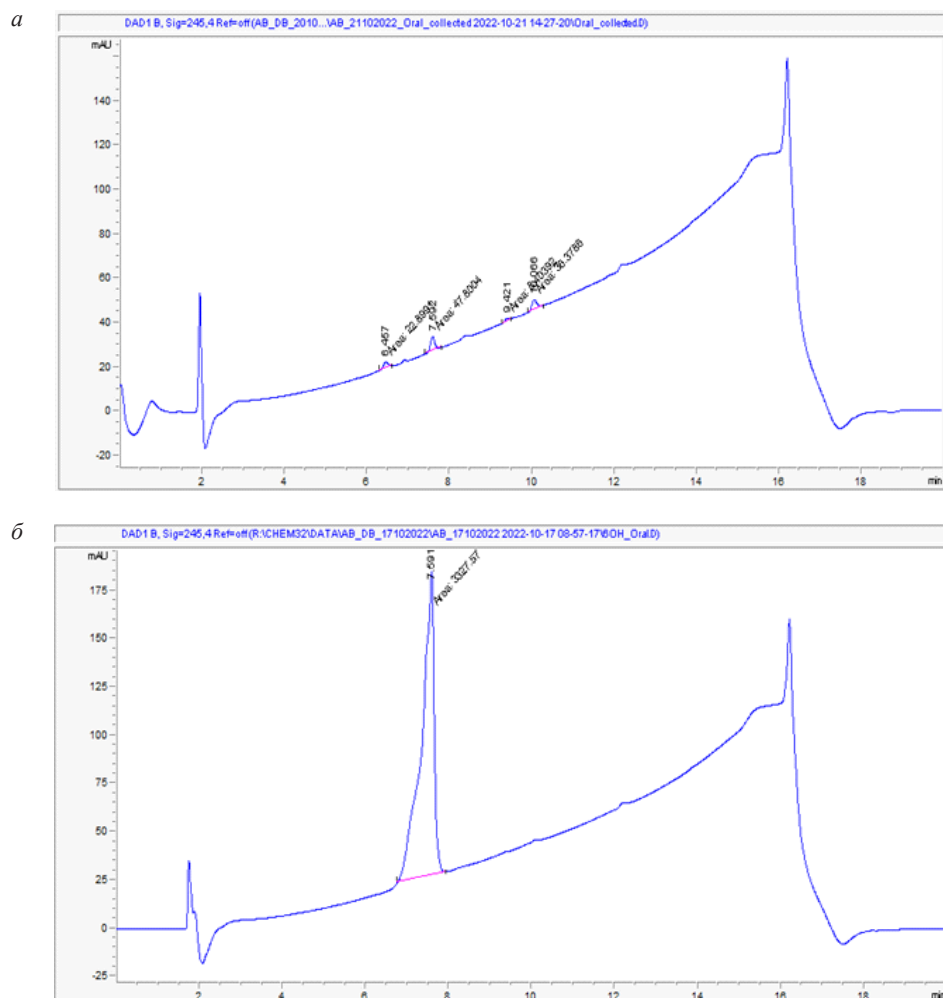


Рисунок 2 – Хроматограммы разделения метаболитов оралтуринабола, полученных при протекании реакции с участием рекомбинантной СYP3A4 человека, (а) и стандарта 6β-гидроксиоралтуринабола (время удерживания 7,5 мин) (б)

Figure 2 – Chromatograms of oralturinabol metabolites produced by human recombinant CYP3A4 (a) and 6β-hydroxyoralturinabol standard (retention time 7,5 min) (b)

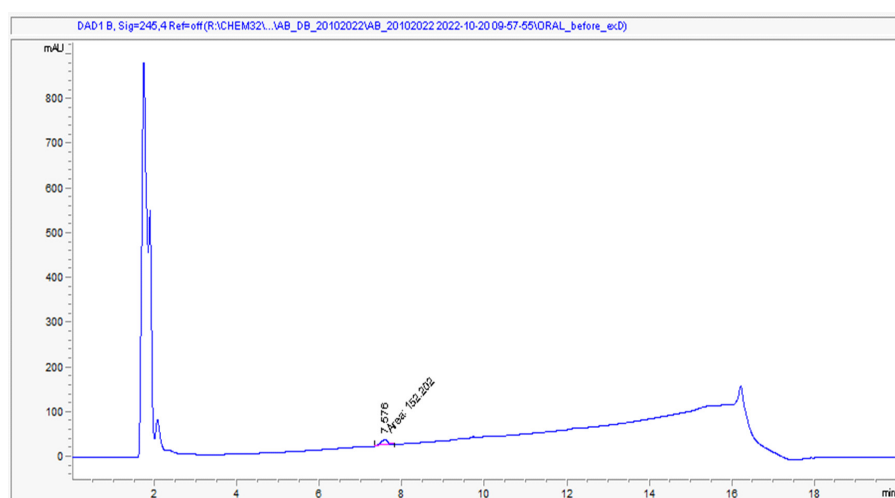


Рисунок 3 – Хроматограмма разделения 6β-гидроксиоралтуринабола (время удерживания 7,5 мин), полученного после выделения методом ВЭЖХ с регистрацией на диодно-матричном детекторе

Figure 3 – Chromatogram of 6β-hydroxyoralturinabol (retention time 7,5 min) obtained after isolation using HPLC with registration on a diode array detector

Заключение. В результате выполнения работы получены гидроксипроизводные значимого в допинг-контроле ААС оралтуринабола с использованием рекомбинантной стероидгидроксилазы СУР3А4 человека и выделен в чистом виде основной метаболит оралтуринабола – 6 β -гидроксиоралтуринабол. Данная разработка является осно-

вой для дальнейшего получения долгоживущих метаболитов оралтуринабола с участием ферментов I и II фаз биотрансформации ААС, которые используются для подтверждения положительных результатов тестирования при допинг-контроле.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

- Ljungqvist, A. Brief history of anti-doping / A. Ljungqvist // *Med. Sport Sci.* – 2017. – Vol. 62. – P. 1–10.
- Fernández-Cabezón, L. New insights on steroid biotechnology / L. Fernández-Cabezón, B. Galán, J. L. García // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – 958.
- Herráiz, I. Chemical pathways of corticosteroids, industrial synthesis from sapogenins / I. Herráiz // *Methods Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 1645. – P. 15–27.
- Production of human phase 1 and 2 metabolites by whole-cell biotransformation with recombinant microbes / A. Zollner [et al.] // *Bioanalysis.* – 2010. – Vol. 2, Iss. 7. – P. 1277–1290.
- Cell culture as a toolbox to generate phase I metabolites for antidoping screening / R. Savill [et al.] // *Drug Test Anal.* – 2021. – Vol. 13, Iss. 6. – P. 1169–1177.
- World Anti-Doping Agency. The 2025 list of prohibited substances and methods [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-09/2025list_en_final_clean_12_september_2024.pdf. – Date of access: 30.04.2024.
- Controlled administration of dehydrochloromethyltestosterone in humans: urinary excretion and long-term detection of metabolites for anti-doping purpose / S. Loke [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 214. – 105978.
- Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450 / T. Niwa [et al.] // *Drug Metabol. Rev.* – 2015. – P. 1–22.
- Payne, A. H. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones / A. H. Payne, D. B. Hales // *Endocrine Rev.* – 2004. – Vol. 25. – P. 947–970.
- Конструирование, экспрессия и выделение «растворимой» формы цитохрома P45017 α человека: ее функциональная характеристика / Т. А. Печурская [и др.] // *Биохимия.* – 2008. – Т. 73, вып. 7. – С. 999–1006.
- Чудаев, М. В. Экспрессия функционально активного цитохрома b5 в *E. coli*, выделение, очистка и использование иммобилизованного рекомбинантного гемопротеина для аффинной хроматографии электрон-транспортных белков / М. В. Чудаев, С. Усанов // *Биохимия.* – 1997. – Т. 62, вып. 4. – С. 471–483.
- Конструирование протеолитически стабильной NADPH-цитохром P450-редуктазы / Т. А. Бонина [и др.] // *Биохимия.* – 2005. – Т. 70, вып. 3. – С. 438–446.
- Combined chemical and biotechnological production of 20 β OH-NorDHCMT, a long-term metabolite of Oral-Turinabol (DHCMT) / J. Liu [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2018. – Vol. 183. – P. 165–171.
- Fine-mapping of the substrate specificity of human steroid 21-hydroxylase (CYP21A2) / A. Stoll [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 194. – 105446.
- 2018 May 15;9:958. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00958>.
- Herráiz I. Chemical pathways of corticosteroids, industrial synthesis from sapogenins. *Methods Mol. Biol.* 2017 July 15; 1645: 15–27. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7183-1_2.
- Zöllner A, Buchheit D, Meyer MR, Maurer HH, Peters FT, Bureik M. Production of human phase 1 and 2 metabolites by whole-cell biotransformation with recombinant microbes. *Bioanalysis.* 2010 Jul; 2(7): 1277-90. <https://doi.org/10.4155/bio.10.80>.
- Savill R, Baues H, Voigt E, Zierau O, Thieme D, Keiler AM. Cell culture as a toolbox to generate phase I metabolites for antidoping screening. *Drug Test Anal.* 2021 Feb 01;13(6): 1169-77. <https://doi.org/10.1002/dta.3009>.
- World Anti-Doping Agency. The 2025 list of prohibited substances and methods [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-09/2025list_en_final_clean_12_september_2024.pdf. – Date of access: 30.04.2024.
- Loke S, de la Torre X, Iannone M, La Piana G, Schlörer N, Botrè F, Bureik M, Parr MK. Controlled administration of dehydrochloromethyltestosterone in humans: urinary excretion and long-term detection of metabolites for antidoping purpose. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2021 Nov; 214:105978. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105978>.
- Niwa T, Murayama N, Imagawa Y, Yamazaki H. Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450. *Drug Metabol. Rev.* 2015 May;47(2):89-110. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1011658>.
- Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Rev.* 2004 Dec 1;25:947-70, <https://doi.org/10.1210/er.2003-0030>.
- Pechurskaya TA, Lukashevich OP, Gilep AA, Usanov SA. Engineering, expression, and purification of “soluble” human cytochrome P45017 α and its functional characterization. *Biochemistry.* 2008;73:806-11. <https://doi.org/10.1134/S0006297908070092>.
- Chudaev MV, Usanov SA. Expression of functionally active cytochrome b5 in *Escherichia coli*: isolation, purification, and use of the immobilized recombinant heme protein for affinity chromatography of electron-transfer proteins. *Biochemistry.* 1997;62:401-11.
- Bonina TA, Gilep AA, Estabrook RW, Usanov SA. Engineering of proteolytically stable NADPH-cytochrome P450 reductase. *Biochemistry.* 2005;70:357-65. <https://doi.org/10.1007/s10541-005-0122-3>.
- Liu J, Chen L, Joseph JF, Naß A, Stoll A, de la Torre X, Botrè F, Wolber G, Parr MK, Bureik M. Combined chemical and biotechnological production of 20 β OH-NorDHCMT, a long-term metabolite of Oral-Turinabol (DHCMT). *J. Inorg. Biochem.* 2018 Jun;183:165-71, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.02.020>.
- Stoll A, Loke S, Joseph JF, Machalz D, de la Torre X, Botrè F, Wolber G, Bureik M, Parr MK. Fine-mapping of the substrate specificity of human steroid 21-hydroxylase (CYP21A2). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019 Nov;194: 105446, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105446>.

References

- Ljungqvist A. Brief history of anti-doping. *Med. Sport Sci.* 2017.62:1-10. <https://doi.org/10.1159/000460680>.
- Fernández-Cabezón L, Galán B, García JL. New insights on steroid biotechnology. *Front. Microbiol.*

ENZYMATIC APPROACH TO THE SYNTHESIS OF HYDROXY DERIVATIVES OF ORALTURINABOL USING HUMAN RECOMBINANT STEROID HYDROXYLASE CYP3A4 FOR DOPING CONTROL

Y. S. Bakakina¹, D. V. Babariko¹, T. V. Tsybruk², A. V. Svirid², A. M. Tumilovich²,
A. A. Gilep², V. E. Syakhovich¹, Y. G. Pakhadnia¹

¹National Anti-Doping Laboratory, Lesnoy, Republic of Belarus;

²The State Scientific Institution «The Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

Background. Anabolic androgenic steroids (AAS) are one of the most commonly used classes of substances to enhance athletic performance, which is an important issue for doping control. According to the World Anti-Doping Agency (WADA) requirements, methods for the evidence-based identification of AAS metabolites are based on the comparison of athletes' samples with standard substances, the issue of synthesis of which is up to date.

Objective. Perform enzymatic synthesis of hydroxy derivatives of oralturinabol using human recombinant steroid hydroxylase CYP3A4 for doping control purposes.

Material and Methods. Human recombinant steroid hydroxylase CYP3A4 was used to synthesize hydroxy derivatives of oralturinabol. The production of metabolites was determined using high performance liquid chromatography (HPLC) coupled to mass spectrometric detection. Isolation of 6 β -hydroxyoralturinabol was performed by HPLC using a liquid chromatograph with a diode array detection.

Results. As a result of the reaction involving CYP3A4, the synthesis of four monohydroxy derivatives of oralturinabol was revealed, with the formation of 6 β -hydroxyoralturinabol as the main metabolite, which is of interest for doping control. In the course of the work, 6 β -hydroxyoralturinabol was isolated from the reaction mixture in pure form and its production amounted to 25 % relative to the amount of oralturinabol taken for the reaction.

Conclusions. In this work, the enzymatic synthesis of hydroxy derivatives of significant in doping control AAS oralturinabol was carried out using human recombinant steroid hydroxylase CYP3A4. The main metabolite, 6 β -hydroxyoralturinabol, was isolated in pure form. Further work is aimed at production of long-term oralturinabol metabolites using phase I and phase II biotransformation enzymes for doping control purposes.

Keywords: anabolic-androgenic steroids, oralturinabol, metabolites, human recombinant steroid hydroxylase CYP3A4, liquid chromatography-mass spectrometry, doping control.

For citation: Bakakina YS, Babariko DV, Tsybruk TV, Svirid AV, Tumilovich AM, Gilep AA, Syakhovich VE, Pakhadnia YG. Enzymatic approach to the synthesis of hydroxy derivatives of oralturinabol using human recombinant steroid hydroxylase cyp3a4 for doping control. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 21–27 (in Russian).

Поступила 08.05.2025

МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ ДЫХАНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ^{137}Cs

С. М. Сергеев¹, А. Н. Коваль¹, Н. С. Мышковец¹,
Л. Н. Алексейко¹, О. Е. Кузнецов²

¹Гомельский государственный медицинский университет,
г. Гомель, Республика Беларусь;

²Институт биохимии биологических активных соединений НАН Беларуси,
г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Митохондрии печени обеспечивают энергетический обмен, а их дисфункция под воздействием радионуклидов, таких как ^{137}Cs , может быть обусловлена окислительным стрессом. Механизмы изменений митохондриального дыхания при пероральном поступлении ^{137}Cs остаются недостаточно изученными.

Цель исследования. Оценить состояние митохондриального дыхания печени крыс при пероральном поступлении ^{137}Cs в зависимости от дозы и длительности воздействия.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на крысах линии Wistar ($n = 68$), разделенных на контроль и четыре группы, получавшие ^{137}Cs с пищей (60 дней: 170 и 7400 мкГр; 5 дней: 1,5 и 11 мкГр). Параметры дыхания ($V_{\text{энд}}$, $V_{\text{як}}$, $V_{\text{глу}}$, $V_{\text{диф}}$, $\text{СД}_{\text{як}}$, $\text{СД}_{\text{глу}}$, $\text{СД}_{\text{диф}}$, АРД, МРД) измеряли полярографически с использованием глутаминовой и янтарной кислот, амитала, малоната и 2,4-динитрофенола.

Результаты. В группе 1 (170 мкГр) снизились $V_{\text{энд}}$ и $\text{СД}_{\text{глу}}$, увеличился $\text{СД}_{\text{як}}$. В группе 2 (7400 мкГр) выросли $V_{\text{энд}}$, $V_{\text{як}}$, $V_{\text{глу}}$, $V_{\text{диф}}$ и $\text{СД}_{\text{глу}}$ ($p < 0,01$), снизился $\text{СД}_{\text{як}}$. В группе 3 (1,5 мкГр) увеличились $V_{\text{энд}}$, $V_{\text{як}}$, $V_{\text{глу}}$, снизились $V_{\text{диф}}$, $\text{СД}_{\text{як}}$, $\text{СД}_{\text{глу}}$, МРД. В группе 4 (11 мкГр) выросли $V_{\text{энд}}$, $V_{\text{як}}$, $V_{\text{глу}}$, $V_{\text{диф}}$, $\text{СД}_{\text{як}}$, снизились $\text{СД}_{\text{глу}}$, $\text{СД}_{\text{диф}}$. Большинство изменений статистически незначимы.

Заключение. Печень демонстрирует стабильность митохондриального окисления, с тенденциями к адаптации через перераспределение метаболических путей. Наиболее выраженные изменения при высокой дозе (7400 мкГр) указывают на компенсаторную гиперактивацию дыхания.

Ключевые слова: митохондриальное дыхание, печень, ^{137}Cs , окислительный стресс, полярография, адаптация, радионуклиды.

Для цитирования: Митохондриальное дыхание печени при остром и хроническом пероральном поступлении ^{137}Cs / С. М. Сергеев, А. Н. Коваль, Н. С. Мышковец [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 28–32.

Введение

Митохондрии обеспечивают энергетический обмен клеток, особенно в метаболически активных тканях, таких как печень. Ключевым показателем их функционального состояния является тканевое дыхание, сопряженное с окислительным фосфорилированием [1]. Радиационная нагрузка, в частности хроническая инкорпорация радионуклидов, нарушает митохондриальные функции за счет генерации активных форм кислорода (АФК) и их повреждающего действия [2, 3].

Митохондрии способны адаптироваться к изменениям внешней среды, что влияет на их функции, однако восстановление мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) менее эффективно, чем в ядерной ДНК, и происходит с участием механизмов эксцизионной репарации оснований (MMR) и негомولوجичного соединения концов (NHEJ) [7].

Скорость потребления кислорода митохондриями зависит от концентрации субстратов окисления (глюкозы, жирных кислот), активности дыхательных ферментов, окислительно-восстановительного потенциала, уровня АТФ, окислительного стресса, доступности кислорода, регуляции митохондриальных генов, структуры митохондрий и степени сопряженности дыхания с фосфорилированием.

Тем самым измерение параметров потребления кислорода митохондриями позволяет получить ценную информацию о состоянии энергообразующей функции тканей и органов, что является важным интегральным показателем и может свидетельствовать о ранних нарушениях в биологических системах.

Радиоактивный цезий-137 (^{137}Cs) – один из наиболее распространенных радионуклидов в биос-

фере, особенно в районах, пострадавших от аварии на ЧАЭС, отличающийся высокой подвижностью и способностью накапливаться в тканях [4]. Пероральное поступление ^{137}Cs вызывает как прямое ионизирующее, так и опосредованное метаболическое воздействие, приводящее к дисфункции митохондрий [5].

Ранее было показано, что низкие дозы ^{137}Cs вызывают фазные изменения параметров тканевого дыхания, отражающие стадии адаптации и декомпенсации клеточной энергетики [1, 6, 8]. Однако механизмы этих изменений и их зависимость от дозы и длительности воздействия остаются недостаточно изученными. Другие исследования подтверждают изменения функции печени, но при этом отмечают незначительные изменения со стороны детоксикационной функции [9], что указывает на необходимость продолжения исследования воздействия ^{137}Cs на митохондриальное дыхание печени.

Цель исследования – оценить состояние митохондриального дыхания печени крыс при пероральном поступлении ^{137}Cs в зависимости от дозы внутреннего облучения.

Материалы и методы

В эксперименте использовали белых крыс-самцов линии Wistar ($n = 68$) массой 180–200 г, разделенных на контроль и четыре опытные группы в зависимости от уровня инкорпорации ^{137}Cs . Животные групп 1 ($n = 8$) и 2 ($n = 9$) в течение 60 суток получали загрязненную пищу (мясо дикого кабана, удельная активность ^{137}Cs – 600 кБк/кг): группа 1 – 0,05 г/сут, группа 2 – 2,6 г/сут. Животные групп 3 ($n = 8$) и 4 ($n = 6$) в течение 5 суток получали загрязненные белые грибы (удельная активность ^{137}Cs – 43,54 кБк/кг): группа 3 – 0,1 г/сут, группа 4 – 1,5 г/сут. Активность радионуклида в тканях определяли методом гамма-спектрометрии (прибор LP 4900 В). Средняя накопленная удельная активность составила: группа 1 – 1500 Бк/кг, группа 2 – 66000 Бк/кг, группа 3 – 62 Бк/кг, группа 4 – 418 Бк/кг, что соответствует дозам 170 мкГр, 7400 мкГр, 1,5 мкГр и 11 мкГр соответственно. Исследование с животными утверждено на заседании комиссии по биоэтике УО «ГомГМУ» (протокол № 2 от 08.04.2025 г.)

После вывода животных из эксперимента путем декапитации, печень извлекали и промывали в охлажденном растворе Хэнкса. Ткань измельчали, продавливая через отверстия диаметром 0,5 мм. Параметры тканевого дыхания измеряли в термостатируемой ячейке (2 мл) с помощью полярографа ПУ-1 (РБ) и Record-4 (РФ), величина поляризующего напряжения 0,70 В, с использовани-

ем платинового электрода Кларка при 25 °С. В качестве субстратов применяли глутаминовую кислоту, янтарную кислоту, а также ингибиторы: амитал, малонат натрия и разобщитель окислительного фосфорилирования – 2,4-динитрофенол (ДНФ).

Оценивали скорость в нмоль $\text{O}_2/(\text{мин} \times \text{мг белка})$ эндогенного ($V_{\text{энд}}$) и субстрат-зависимого дыхания ($V_{\text{як}}$, $V_{\text{глу}}$), коэффициенты стимулирующего действия субстратов ($\text{СД}_{\text{як}}$, $\text{СД}_{\text{глу}}$), амитал- и малонатрезистентное дыхание (АРД, МРД), а также показатели активности дыхательной цепи в условиях разобщения ($V_{\text{диф}}$, $\text{СД}_{\text{диф}}$). Данные обрабатывали методами параметрической статистики, с помощью программы GraphPad Prism v. 8, используя критерии ANOVA, тесты множественных сравнений Даннета. Нормальность распределения данных тестировалась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Полученные результаты и их обсуждение

Изменения митохондриального дыхания печени под действием перорального поступления ^{137}Cs представлены в таблицах 1–4.

Таблица 1 – Показатели митохондриального дыхания печени крыс при пероральном поступлении ^{137}Cs в группе 1

Table 1 – Mitochondrial respiration indices in rat liver after oral administration of ^{137}Cs in group 1

Показатель	Контроль ($n = 9$)	Группа 1 ($n = 8$)
$V_{\text{энд}}$	7,49 [5,33; 9,04]	6,54 [5,61; 8,03]
$V_{\text{як}}$	9,07 [5,975; 10,62]	8,995 [6,93; 9,738]
$V_{\text{глу}}$	8,92 [7,28; 10,55]	9,04 [8,085; 10,14]
$V_{\text{диф}}$	9,12 [7,315; 10,64]	9,07 [7,285; 11,11]
$\text{СД}_{\text{як}}$	1,32 [1,15; 1,41]	1,53 [1,22; 2,515]
$\text{СД}_{\text{глу}}$	1,37 [1,165; 1,435]	1,14 [1,065; 1,685]
$\text{СД}_{\text{диф}}$	1,005 [0,97; 1,078]	0,99 [0,895; 1,085]
АРД	0,65 [0,555; 0,845]	0,65 [0,59; 0,875]
МРД	0,85 [0,84; 0,88]	0,85 [0,79; 0,915]

Примечание – Здесь и далее – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Note – From here on, data are presented as median and interquartile range. Statistical significance of differences: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Группа 1 (доза 170 мкГр, 60 дней) (табл. 1)

По сравнению с контролем, скорость эндогенного дыхания ($V_{\text{энд}}$) снизилась с 7,49 [5,33; 9,04] до 6,54 [5,61; 8,03]. Скорость дыхания на янтарной

кислоте ($V_{\text{як}}$) осталась практически неизменной: 9,07 [5,975; 10,62] против 8,995 [6,93; 9,738], тогда как на глутаминовой кислоте ($V_{\text{глу}}$) наблюдалось небольшое увеличение с 8,92 [7,28; 10,55] до 9,04 [8,085; 10,14]. Скорость дыхания с разобщителем ($V_{\text{диф}}$) не изменилась: 9,12 [7,315; 10,64] против 9,07 [7,285; 11,11]. Коэффициент стимулирующего действия на янтарной кислоте ($СД_{\text{як}}$) увеличился с 1,32 [1,15; 1,41] до 1,53 [1,22; 2,515], тогда как $СД_{\text{глу}}$ снизился с 1,37 [1,165; 1,435] до 1,14 [1,065; 1,685]. Коэффициент стимулирующего действия ДНФ ($СД_{\text{диф}}$), отражающий разобщение окислительного фосфорилирования, незначительно снизился с 1,005 [0,97; 1,078] до 0,99 [0,895; 1,085]. Показатели АРД и МРД остались стабильными: 0,65 [0,555; 0,845] против 0,65 [0,59; 0,875] и 0,85 [0,84; 0,88] против 0,85 [0,79; 0,915], соответственно.

Таблица 2 – Показатели митохондриального дыхания печени крыс при пероральном поступлении ^{137}Cs в группе 2

Table 2 – Mitochondrial respiration indices in rat liver after oral administration of ^{137}Cs in group 2

Показатель	Контроль ($n = 10$)	Группа 2 ($n = 9$)
$V_{\text{энд}}$	5,01 [3,33; 5,85]	5,485 [4,605; 7,06]
$V_{\text{як}}$	11,68 [8,628; 17,06]	12,82 [10,5; 14,91]
$V_{\text{глу}}$	5,25 [3,598; 8,673]	8,43 [6,78; 9,795]
$V_{\text{диф}}$	3,72 [2,395; 5,918]	6,27 [4,645; 7,58]
$СД_{\text{як}}$	1,995 [1,448; 2,723]	1,74 [1,645; 2,075]
$СД_{\text{глу}}$	1 [0,925; 1,218]	1,43 [1,225; 1,78] **
$СД_{\text{диф}}$	1,215 [1,178; 1,485]	1,46 [1,25; 1,665]
АРД	0,52 [0,46; 0,715]	0,545 [0,4725; 0,605]
МРД	0,71 [0,66; 0,7725]	0,79 [0,6675; 0,93]

Группа 2 (доза 7400 мкГр, 60 дней) (табл. 2)

Скорость эндогенного дыхания ($V_{\text{энд}}$) увеличилась с 5,01 [3,33; 5,85] до 5,485 [4,605; 7,06]. Скорость дыхания на янтарной кислоте ($V_{\text{як}}$) также возросла с 11,68 [8,628; 17,06] до 12,82 [10,5; 14,91], а на глутаминовой кислоте ($V_{\text{глу}}$) увеличилась с 5,25 [3,598; 8,673] до 8,43 [6,78; 9,795]. Показатель $V_{\text{диф}}$ значительно вырос с 3,72 [2,395; 5,918] до 6,27 [4,645; 7,58]. Коэффициент стимулирующего действия на янтарной кислоте ($СД_{\text{як}}$) снизился с 1,995 [1,448; 2,723] до 1,74 [1,645; 2,075], тогда как $СД_{\text{глу}}$ статистически значимо увеличился с 1 [0,925; 1,218] до 1,43 [1,225; 1,78]. Коэффициент $СД_{\text{диф}}$, связанный с разобщением окислительного фосфорилирования, вырос с 1,215 [1,178; 1,485] до 1,46 [1,25; 1,665]. Показатели АРД и МРД изменились незначительно: АРД с 0,52 [0,46; 0,715] до 0,545 [0,4725; 0,605], МРД с 0,71 [0,66; 0,7725] до 0,79 [0,6675; 0,93].

Таблица 3 – Показатели митохондриального дыхания печени крыс при пероральном поступлении ^{137}Cs в группе 3

Table 3 – Mitochondrial respiration indices in rat liver after oral administration of ^{137}Cs in group 3

Показатель	Контроль ($n = 8$)	Группа 3 ($n = 8$)
$V_{\text{энд}}$	4,83 [2,583; 6,498]	5,125 [4,233; 6,295]
$V_{\text{як}}$	9,36 [8,47; 12,32]	9,815 [7,288; 15,28]
$V_{\text{глу}}$	5,2 [3,138; 8,388]	6,805 [4,278; 8,74]
$V_{\text{диф}}$	11,51 [8,21; 12,68]	9,52 [7,293; 13,38]
$СД_{\text{як}}$	2,02 [1,47; 3,76]	1,7 [1,63; 2,06]
$СД_{\text{глу}}$	1,23 [1,13; 1,34]	1,195 [0,965; 1,36]
$СД_{\text{диф}}$	0,98 [0,95; 1,05]	0,955 [0,94; 0,9925]
АРД	0,88 [0,77; 1,01]	0,85 [0,7925; 1,145]
МРД	0,695 [0,52; 0,7475]	0,53 [0,3; 0,7975]

Группа 3 (доза 1,5 мкГр, 5 дней) (табл. 3)

Скорость эндогенного дыхания ($V_{\text{энд}}$) увеличилась с 4,83 [2,583; 6,498] до 5,125 [4,233; 6,295]. Скорость дыхания на янтарной кислоте ($V_{\text{як}}$) возросла с 9,36 [8,47; 12,32] до 9,815 [7,288; 15,28], а на глутаминовой кислоте ($V_{\text{глу}}$) увеличилась с 5,2 [3,138; 8,388] до 6,805 [4,278; 8,74]. Показатель $V_{\text{диф}}$ снизился с 11,51 [8,21; 12,68] до 9,52 [7,293; 13,38]. Коэффициент стимулирующего действия на янтарной кислоте ($СД_{\text{як}}$) уменьшился с 2,02 [1,47; 3,76] до 1,7 [1,63; 2,06], а $СД_{\text{глу}}$ незначительно снизился с 1,23 [1,13; 1,34] до 1,195 [0,965; 1,36]. Коэффициент $СД_{\text{диф}}$, связанный с разобщением окислительного фосфорилирования, снизился с 0,98 [0,95; 1,05] до 0,955 [0,94; 0,9925]. Показатель АРД слегка уменьшился с 0,88 [0,77; 1,01] до 0,85 [0,7925; 1,145], а МРД значительно снизился с 0,695 [0,52; 0,7475] до 0,53 [0,3; 0,7975].

Таблица 4 – Показатели митохондриального дыхания печени крыс при пероральном поступлении ^{137}Cs в группе 4

Table 4 – Mitochondrial respiration indices in rat liver after oral administration of ^{137}Cs in group 4

Показатель	Контроль ($n = 10$)	Группа 4 ($n=6$)
$V_{\text{энд}}$	3,63 [1,85; 5,86]	3,98 [2,27; 5,54]
$V_{\text{як}}$	14,4 [6,84; 19,8]	17,8 [10,4; 22,4]
$V_{\text{глу}}$	3,03 [2,04; 4,2]	5,25 [2,57; 9,24]
$V_{\text{диф}}$	15,0 [6,51; 18,8]	17,5 [11,8; 20,8]
$СД_{\text{як}}$	3,94 [2,08; 5,81]	5,97 [3,38; 8,89]
$СД_{\text{глу}}$	1,1 [1,02; 1,28]	1,07 [0,92; 1,2]
$СД_{\text{диф}}$	0,985 [0,868; 1,07]	0,96 [0,803; 1,04]
АРД	0,865 [0,718; 0,933]	0,875 [0,793; 1,03]
МРД	0,685 [0,585; 0,885]	0,76 [0,66; 0,825]

Группа 4 (доза 11 мкГр, 5 дней) (табл. 4)

Скорость эндогенного дыхания ($V_{\text{энд}}$) увеличилась с 3,63 [1,85; 5,86] до 3,98 [2,27; 5,54]. Скорость

рость дыхания на янтарной кислоте ($V_{\text{як}}$) возросла с 14,4 [6,84; 19,8] до 17,8 [10,4; 22,4], а на глутаминовой кислоте ($V_{\text{глу}}$) увеличилась с 3,03 [2,04; 4,2] до 5,25 [2,57; 9,24]. Показатель $V_{\text{диф}}$ возрос с 15,0 [6,51; 18,8] до 17,5 [11,8; 20,8]. Коэффициент стимулирующего действия на янтарной кислоте ($\text{СД}_{\text{як}}$) увеличился с 3,94 [2,08; 5,81] до 5,97 [3,38; 8,89], а $\text{СД}_{\text{глу}}$ незначительно снизился с 1,10 [1,02; 1,28] до 1,07 [0,92; 1,20]. Коэффициент $\text{СД}_{\text{диф}}$, связанный с разобщением окислительного фосфорилирования, снизился с 0,985 [0,868; 1,07] до 0,96 [0,803; 1,04]. Показатель АРД слегка увеличился с 0,865 [0,718; 0,933] до 0,875 [0,793; 1,03], а МРД увеличился с 0,685 [0,585; 0,885] до 0,76 [0,66; 0,825].

Заключение

Исследование митохондриального дыхания печени крыс при пероральном поступлении ^{137}Cs в диапазоне доз от 1,5 до 7400 мкГр при остром (5 дней статистические изменения, отражающие тенденции к адаптации митохондрий к радиационной нагрузке [1, 9]. В условиях хронического воздействия (группы 1 и 2) наблюдалась пластичность митохондриального окисления, проявляющаяся в перераспределении метаболических путей между комплексами I и II дыхательной цепи. В группе 1 (170 мкГр) снижение $V_{\text{энд}}$ и $\text{СД}_{\text{глу}}$ при росте $\text{СД}_{\text{як}}$ указывает на подавление NAD-зависимых путей и активацию комплекса II как компенсаторного механизма [2, 4]. В группе 2 (7400 мкГр) гиперактивация дыхания (рост $V_{\text{энд}}$, $V_{\text{як}}$, $V_{\text{глу}}$, $V_{\text{диф}}$) и значимое увеличение $\text{СД}_{\text{глу}}$ ($p < 0,01$) свидетельствуют об усилении окисления глутаминовой кислоты, вероятно, из-за окислительного стресса, вызванного

высокой накопленной активностью ^{137}Cs (66 000 Бк/кг) [5, 7]. Стабильность АРД и МРД в обеих группах подчеркивает устойчивость дыхательной цепи к ингибиторам, возможно, за счет активации антиоксидантной защиты [6].

При остром воздействии (группы 3 и 4) изменения менее выражены. В группе 3 (1,5 мкГр) увеличение $V_{\text{энд}}$, $V_{\text{як}}$ и $V_{\text{глу}}$ при снижении $V_{\text{диф}}$, $\text{СД}_{\text{як}}$ и МРД указывает на стимуляцию дыхания с ограничением функционального резерва, что может быть связано с начальным повреждением мембран и комплекса II [3, 8]. В группе 4 (11 мкГр) рост $V_{\text{як}}$ и $\text{СД}_{\text{як}}$ при снижении $\text{СД}_{\text{глу}}$ отражает активацию альтернативных путей окисления, что согласуется с адаптационной реакцией на умеренную радиационную нагрузку [4]. Стабильность АРД во всех группах подтверждает устойчивость митохондриальной дыхательной цепи.

В отличие от изменений в миокарде и мышечной ткани, описанных в литературе [2, 5], печень демонстрировала относительную стабильность митохондриального окисления, что может быть связано с высокой метаболической активностью и регенеративной способностью гепатоцитов [9]. Основным механизмом изменений, вероятно, является окислительный стресс, вызванный генерацией активных форм кислорода под воздействием ^{137}Cs , с усилением разобщающего действия ДНФ при высоких дозах [7]. Полученные данные подтверждают фазный характер адаптационных процессов при низких и умеренных дозах радионуклидов [1, 6].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

1. Воздействие инкорпорированного ^{137}Cs на энергетические процессы в клетке – актуальная постчернобыльская проблема / А. И. Грицук, А. Н. Коваль, С. М. Сергеевко [и др.] // Чернобыль: 30 лет спустя: Материалы международной научной конференции, Гомель, 21–22 апреля 2016 года / Институт радиобиологии и др. – Гомель: Институт радиологии, 2016. – С. 75–78.
2. Возможные механизмы действия инкорпорированного ^{137}Cs на митохондриальное окисление в мышечной ткани / А. И. Грицук, В. Т. Свергун, А. Н. Коваль, С. М. Сергеевко // Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии: Сборник статей II Белорусского биохимического конгресса, Гродно, 17–18 мая 2018 года. – Гродно: ИВЦ Минфина, 2018. – С. 107–111.
3. Грицук, А. И. Тканевое дыхание печени крыс при облучении в сверхмалых дозах инкорпорированными радионуклидами цезия / А. И. Грицук, С. М. Сергеевко, А. Н. Коваль // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2002. – Т. 36, № 5. – С. 60–62.
4. Митохондриальное окисление тканей в условиях инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs / А. И. Грицук, В. Т. Свергун, А. Н. Коваль, С. М. Сергеевко // Биохимические аспекты жизнедеятельности биологических систем: Сборник научных трудов / Национальная академия наук Беларуси. Институт биохимии. – Гродно: Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, 2000. – С. 76–78.
5. Морфо-функциональная характеристика митохондрий миокарда при инкорпорации радионуклидов цезия / А. И. Грицук, Т. Г. Матюхина, А. Н. Коваль [и др.] // Митохондрии в патологии: Материалы Всероссийского рабочего совещания, Москва, 28–31 мая 2001 года. – М.: Пущинский научный центр Российской академии наук, 2001. – С. 142–144.
6. Сергеевко, С. М. Изменение показателей печени крыс при воздействии инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs и антиоксидантного / С. М. Сергеевко, В. Т. Свергун, А. Н. Коваль // Экспериментальная и клиническая фармакология: материалы 3-й международной научной конференции, Минск, 23–24 июня 2009 года. – Минск: Институт фармакологии и биохимии Национальной академии наук Беларуси, 2009. – С. 99–100.
7. Averbek, D. Role of mitochondria in radiation responses: epigenetic, metabolic, and signaling impacts / D. Averbek, C. Rodriguez-Lafrasse // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22., №. 20. – P. 11047.
8. Тканевое дыхание миокарда, печени и тимуса белых крыс после внешнего облучения в дозе 1 Гр / С. М. Сергеевко,

А. Н. Коваль, Р. Р. Жадейко [и др.] // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тезисы докладов Российской научной конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 19–20 мая 2011 года. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. – С. 141.

9. Chronic exposure of adult, postnatal and in utero rat models to low-dose ^{137}Cs : impact on circulating biomarkers / Manens L. [et al.] // *Journal of Radiation Research*. – 2016. – Vol. 57. – №. 6. – P. 607–619.

References

- 1 Griczuk AI, Koval AN, Sergeenko SM. Vozdejstvie inkorporirovannogo ^{137}Cs na e'nergeticheskie processy' v kletke – aktual'naya postchernoby'l'skaya problema. Chernoby'l': 30 let spustya: Materialy' mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, Gomel', 21–22 aprelya 2016 goda. Institut radiobiologii i dr. Gomel': Institut radiologii. 2016;75–78.
- 2 Griczuk AI, Svergun VT, Koval AN, Sergeenko SM. Vozmozhny'e mexanizmy' dejstviya inkorporirovannogo ^{137}Ss na mitoxondrial'noe okislenie v my'shechnoj tkani. Sovremennye problemy' bioximii i molekulyarnoj biologii: Sbornik statej II Belorusskogo bioximicheskogo kongressa, Grodno, 17–18 maya 2018 goda. Grodno: IVCz Minfina. 2018;107–111.
- 3 Griczuk AI, Sergeenko M, Koval AN. Tkanevoe dy'xanie pecheni kry's pri obluchenii v sverxmal'x dozax inkorporirovanny'x mi radionuklidami ceziya. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina*. 2002; T. 36, № 5: 60–62.
- 4 Griczuk AI, Svergun VT, Koval AN, Sergeenko SM. Mitoxondrial'noe okislenie tkanej v usloviyax inkorporacii radionuklidov ^{137}Ss . Bioximicheskie aspekty' zhiznedeyatel'nosti biologicheskix sistem: Sbornik nauchny'x trudov.

Nacional'naya akademiya nauk Belarusi. Institut bioximii. Grodno: Grodnenskiy gosudarstvenny'j universitet imeni Yanki Kupaly. 2000;76–78.

- 5 Griczuk AI, Matyuxina TG, Koval AN. Morfo-funkcional'naya xarakteristika mitoxondrij miokarda pri inkorporacii radionuklidov ceziya. Mitoxondrii v patologii: Materialy' Vserossijskogo rabochego soveshaniya, Moskva, 28–31 maya 2001 goda. Moskva: Pushhinskiy nauchny'j centr Rossijskoj akademii nauk, 2001;142–144.
- 6 Sergeenko SM., Svergun VT., Koval AN. Izmenenie pokazatelej pecheni kry's pri vozdejstvii inkorporacii radionuklidov ^{137}Cs i antioksidantnogo. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya: materialy' 3-j mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, Minsk, 23–24 iyunya 2009 goda. Minsk: Institut farmakologii i bioximii Nacional'noj akademii nauk Belarusi. 2009;99–100.
- 7 Averbeck D., Rodriguez-Lafrasse C. Role of mitochondria in radiation responses: epigenetic, metabolic, and signaling impacts. *International journal of molecular sciences*. 2021; Vol. 22. 20:10–47.
- 8 Sergeenko SM., Koval AN., Zhadejko RR. Tkanevoe dy'xanie miokarda, pecheni i timusa bely'x kry's posle vneshnego oblucheniya v doze 1 Gr Aktual'ny'e problemy' toksikologii i radiobiologii: Tezisy' dokladov Rossijskoj nauchnoj konferencii s mezhdunarodny'm uchastiem, Sankt-Peterburg, 19–20 maya 2011 goda. Sankt-Peterburg: ООО Izdatel'stvo Foliant. 2011; – S. 141.
- 9 Manens L, Grison S, Bertho J-M, Lestavel P, Guéguen Y, Benderitter M, Aigueperse J, Souidi M. Chronic exposure of adult, postnatal and in utero rat models to low-dose ^{137}Cs : impact on circulating biomarkers. *Journal of Radiation Research*. 2016; – Vol. 57. – №. 6. – P. 607–619.

MITOCHONDRIAL RESPIRATION OF THE LIVER UNDER ACUTE AND CHRONIC PERORAL EXPOSURE TO ^{137}CS

S. M. Sergeenko¹, A. N. Koval¹, N. S. Myshkavets¹, L. N. Alekseiko¹, O. E. Kuznetsov²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;

²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

Background. Mitochondria of the liver are critical for energy metabolism, and their dysfunction under radionuclide exposure, such as ^{137}Cs , may result from oxidative stress. The mechanisms of mitochondrial respiration changes due to ^{137}Cs incorporation remain understudied.

Objective. To assess the state of mitochondrial respiration in the liver of rats under peroral ^{137}Cs exposure depending on dose and duration.

Material and Methods. The study involved Wistar rats (n=68) divided into control and four experimental groups receiving ^{137}Cs via food (60 days: 170 and 7400 μGy ; 5 days: 1.5 and 11 μGy). Respiration parameters (V_{end} , V_{suc} , V_{glu} , V_{dnp} , SA_{suc} , SA_{glu} , SA_{dnp} , ARR, MRR) were measured polarographically using glutamic and succinic acids, amytal, malonate, and 2,4-dinitrophenol.

Results. In Group 1 (170 μGy), V_{end} and SA_{glu} decreased, while SA_{suc} increased. In Group 2 (7400 μGy), V_{end} , V_{suc} , V_{glu} , V_{dnp} , and SA_{glu} (p<0.01) increased, while SA_{suc} decreased. In Group 3 (1.5 μGy), V_{end} , V_{suc} , and V_{glu} increased, while V_{dnp} , SA_{suc} , SA_{glu} , and MRR decreased. In Group 4 (11 μGy), V_{end} , V_{suc} , V_{glu} , V_{dnp} , and SA_{suc} increased, while SA_{glu} and SA_{dnp} decreased. Most changes were statistically insignificant.

Conclusions. The liver demonstrates stability in mitochondrial oxidation, with trends toward adaptation via metabolic pathway redistribution. The most pronounced changes at high dose (7400 μGy) suggest compensatory hyperactivation of respiration.

Keywords: mitochondrial respiration, liver, ^{137}Cs , oxidative stress, polarography, adaptation, radionuclides.

For citation: Sergeenko SM, Koval AN, Myshkavets NS, Alekseiko LN, Kuznetsov OE. Mitochondrial respiration of the liver under acute and chronic peroral exposure to ^{137}CS . *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 28–32 (in Russian).

Поступила 15.07.2025

СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОГО ВНЕШНЕГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Н. С. Мышковец¹, А. С. Бабенко², Л. Н. Алексейко¹, О. Е. Кузнецов³

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;

³Институт биохимии биологических активных соединений НАН Беларуси,
г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. В статье дано описание основных параметров митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования ткани тонкого кишечника лабораторных животных (крысы линии Wistar) после воздействия разового внешнего облучения. Показана высокая дыхательная активность ткани тонкого кишечника, на эндогенных и экзогенных субстратах.

Цель исследования. Оценить функциональное состояние электрон-транспортной цепи митохондрий фрагментов кишечника лабораторных крыс после разового внешнего облучения в дозе 0,5 и 1 Гр.

Материалы и методы. Две группы белых крыс-самцов линии Wistar массой 180–220 г, однократно облучили на установке «ИГУР-1», источник ¹³⁷Cs в дозе 0,5 и 1 Гр (мощность дозы 0,92 Гр/мин). На 3-и и 10-е сутки после облучения часть тонкого кишечника изолировали, отмывали и выворачивали «наизнанку». Методом полярографии исследовали параметры митохондриального окисления тканевых фрагментов кишечника.

Результаты. На 3-и сутки после облучения выявлено статистически значимое ($p = 0,001$) снижение показателя эндогенного дыхания, уменьшение интенсивности потребления кислорода при внесении экзогенных субстратов ($p = 0,05$). На 10-е сутки наблюдалась стимуляция дыхательной активности, дополнительное введение экзогенных субстратов дыхания не усиливало интенсивность потребления кислорода тканью. Не установлено разобщающего действия 2,4-динитрофенола на дыхательную цепь в кишечной ткани. Ингибиторный анализ показал, что облучение в дозе 0,5 и 1 Гр влияет на поступление субстратов в дыхательную цепь.

Заключение. Однократное γ -облучение приводит к значительным изменениям в состоянии энергетического обмена ткани тонкого кишечника у лабораторных крыс.

Ключевые слова: тканевое дыхание, кишечник, митохондрии, внешнее облучение, окислительное фосфорилирование, дыхательная цепь.

Для цитирования: Состояние энергетического обмена ткани тонкого кишечника лабораторных крыс после воздействия однократного внешнего γ -облучения / Н. С. Мышковец, А. С. Бабенко, Л. Н. Алексейко [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 33–41.

Введение

Эпителий тонкого кишечника одна из наиболее радиочувствительных тканей организма, состоящая из большого числа активно размножающихся малодифференцированных клеток [1]. Важнейшей внутриклеточной мишенью для прямого и косвенного воздействия ионизирующего облучения являются митохондрии, которые не только обеспечивают клетки энергией, поддерживают ионный гомеостаз, регулируют апоптоз, но и выступают генераторами активных форм кислорода. Процесс окислительного фосфорилирования (ОФ), локализованный в митохондриях, необходимый для поддержания энергетического статуса клеток кишечника является ос-

новным источником образования активных форм кислорода (АФК) [2,3]. Под действием ионизирующего излучения увеличивается образование эндогенных АФК митохондриями, что потенциально приводит к изменению метаболических процессов в клетках кишечника, включая изменение основных параметров энергетического обмена и снижение аэробного дыхания ткани [4].

В ряде работ Kim E.M. (2008), Yoshida T. (2012), Wang Y. J. (2013) показано, что после воздействия на клетки γ -излучения в дозах 1–8 Гр наблюдается снижение митохондриального трансмембранного потенциала, общего количества адениновых нуклеотидов, повреждение митохондриальных бел-

ков, в том числе входящих в структуру комплексов дыхательной цепи (ДЦ) [5–7].

Разовое действие облучения низкой мощности поглощённой дозы вызывает существенные изменения функциональной активности митохондрий кишечной слизистой крыс, как отмечено в работе С. В. Хижняк и др. В модели на изолированных митохондриях ткани тонкого кишечника описано, что угнетение митохондриальной функции, разобщение дыхания и фосфорилирования, снижение активности фермента АТФ-синтазы зависит от дозы облучения и сохраняется в течение 24 часов. Исследование функционального состояния внутренней мембраны митохондрий энтероцитов тонкого кишечника после воздействия ионизирующей радиации низкой мощности (0,055 Гр/мин) в поглощенных дозах 0,1; 0,5 и 1,0 Гр демонстрирует нарушения работы ферментов ДЦ, H^+ -АТФазы, изменение количества цитохромов и убихинона [8, 9]. Однако известно, что ткань кишечника относится к быстро обновляющимся тканям, восстановление слизистой исключительно энергозатратный процесс, поэтому важно оценить состояние электрон-транспортной цепи в более поздние сроки после облучения. Данный вопрос остается недостаточно изученным, но актуальным, поскольку сдвиги в энергетическом гомеостазе взаимосвязаны со способностью ткани кишечника к восстановлению после радиационного воздействия и риском развития метаболических нарушений в клетках кишечной слизистой, приводящих к снижению защитных механизмов кишечного барьера. Митохондриальная дисфункция и связанные с ней изменения функций кишечного эпителия являются новыми концепциями патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, предполагающими, что нарушенная метаболическая гибкость эпителиальных клеток влияет на регенеративную способность кишечной ткани. Помимо того, что слизистая оболочка кишечника становится восприимчивой к воспалительным триггерам, метаболическое перепрограммирование эпителия участвует в формировании неблагоприятной микробной среды [10, 11].

Митохондриальные изменения, такие как снижение общего количества АТФ, скорости дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах ($V_{энд}$, $V_{як}$, $V_{глу}$) уменьшение активности 1 или 2 комплексов дыхательной цепи, наличие разобщения процессов окисления и фосфорилирования ($V_{днф}$) используются в качестве индикатора митохондриального повреждения, в том числе после воздействия облучения [12–14]. Кроме того, важной задачей экспериментального исследования является экстраполяция результатов, полученных в модель-

ных опытах к условиям целого организма, поэтому использование тканевых фрагментов, которые структурно и метаболически минимально повреждены, нам кажется предпочтительным.

Цель исследования. Оценить функциональное состояние митохондрий тканевых фрагментов кишечника лабораторных крыс после разового внешнего облучения в дозе 0,5 и 1 Гр по основным показателям эффективности работы электрон-транспортной цепи: эндогенному дыханию, ответной реакции на внесение экзогенных субстратов (янтарной и глутаминовой кислот), наличие разобщения при воздействии 2, 4-динитрофенола, соотношению активности 1 и 2 комплексов ДЦ после введения ингибиторов (амитала и малоната).

Материалы и методы

В работе использовались 38 лабораторных крыс-самцов линии Wistar массой 150–220 грамм. Контрольные и экспериментальные животные содержались в стандартных клетках по 6–7 голов на обычном рационе вивария, имея свободный доступ к пище и воде [15]. При проведении экспериментов соблюдены требования, регламентированные международными рекомендациями и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010.

Сформированы контрольная ($n = 14$) и две опытные группы животных (по $n = 12$), которых однократно облучили в дозах 0,5 и 1,0 Гр. Общее облучение лабораторных животных проводили на установке «ИГУР-1», источник ^{137}Cs , мощность дозы составляла 0,92 Гр/мин. Животных каждой группы в количестве 6–7 особей выводили из эксперимента путем мгновенной декапитации на третьи и десятые сутки после облучения.

Для получения тканевых фрагментов использовался метод «вывернутый кишечный мешок» (inverted intestine sacs). После декапитации первые 10 см тонкого кишечника (участок двенадцатиперстной кишки) изолировали скальпелем, промывали в охлажденном (2 °С) физиологическом растворе, при помощи препаровальной иглы выворачивали «наизнанку», освобождали от соединительных элементов и пищевых частиц. Полученные препараты помещали в раствор Хэнкса. Из выделенного участка кишечника получали кольцевые фрагменты (2–3 мм). Все операции проводились при температуре 0–2 °С, в течение не более 5 мин. Параметры энергетического обмена исследовали методом полярографии на Record 4 (Пушино, Россия) платиновым электродом Кларка в ячейке объемом 2 мл при 25 °С. В этих условиях исходное количе-

ство кислорода, растворенного в заданном объеме ячейки, равнялось 250 нМ/мл. Скорость поглощения кислорода тканью выражали в нмоль атом кислорода за 1 минуту на мг белка (нмоль $O_2 \times \text{мин}/\text{мг}$ белка) [16]. Определение белка в предварительно гомогенизированных образцах тонкого кишечника проводили биуретовым методом.

Для изучения функционального состояния дыхательной цепи фрагментов тонкого кишечника крыс их помещали в полярографическую ячейку (3–4 кольца). Состояние энергетического обмена кусочков ткани кишечника характеризовали по таким параметрам как скорость потребления кислорода на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$), используя экзогенные субстраты дыхания сукцинат ($V_{\text{як}}$) и глутамат ($V_{\text{глу}}$), а также применяя разобщитель ОФ 2,4-динитрофенол ($V_{\text{днф}}$).

Поскольку в митохондриальном матриксе имелся запас эндогенных субстратов, первоначально происходило их окисление ($V_{\text{энд}}$). По прошествии времени, достаточного для расчета величины $V_{\text{энд}}$ вводился экзогенный субстрат окисления (глутамат, сукцинат), рН которых был предварительно доведен до 7,4. Количество вводимого субстрата соответствовало его конечной концентрации в ячейке $5 \div 10$ мМ. Для оценки сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования учитывали степень возрастания потребления кислорода тканью после добавки разобщителя ($V_{\text{днф}}$). Также рассчитывали относительные показатели: коэффициенты стимулирующего действия (СД) для каждого субстрата: $\text{СД}_{\text{як}} = V_{\text{як}}/V_{\text{энд}}$; $\text{СД}_{\text{глу}} = V_{\text{глу}}/V_{\text{энд}}$ и разобщителя: $\text{СД}_{\text{днф}} = V_{\text{днф}}/V_{\text{энд}}$.

Выбранные параметры характеризуют скорость дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах, количественное и качественное их соотношение, активность соответствующих дегидрогеназ (ДГ) (сукцинатДГ и глутаматДГ), состояние транспортных процессов, степень сопряжения ТД и ОФ.

Оценку соотношения основных субстратов ТД проводили методом ингибиторного анализа, вводя в ячейку амитал (ингибитор 1 комплекса ДЦ) и малонат (конкурентный ингибитор сукцинатДГ). На основании этих данных рассчитывали показатели амиталрезистентного дыхания (АРД) и малонатрезистентного дыхания (МРД): $\text{АРД} = V_{\text{ам}}/V_{\text{энд}}$; $\text{МРД} = V_{\text{мал}}/V_{\text{ам}}$ [17].

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с использованием программ Microsoft Excel, 2018, «Statistica», 7.0. Данные представлены в таблицах в виде медианы и квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения независимых переменных применяли критерий Манна – Уитни и поправку на множественные сравнения Бенджамини-Хохберга FDR (False Discovery Rate). Различия между контрольной и опытными группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

После внешнего облучения в дозе 0,5 и 1 Гр наблюдали изменение параметров тканевого дыхания фрагментов тонкого кишечника на эндогенных и экзогенных (янтарная и глутаминовая кислоты) субстратах в опытных группах по сравнению с контролем (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели субстратного дыхания слизистой тонкого кишечника крыс после разового внешнего облучения (Me [25 %; 75 %])

Table 1 – Parameters of substrate respiration in rat small intestinal mucosa after single external gamma irradiation (Median [25th–75th percentile])

Показатель	Контроль	3 сутки после облучения		10 сутки после облучения	
		Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр	Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр
$V_{\text{энд}}$ нмоль O_2 / мин×белка	9,44 [7,21;12,87] $n = 53$	5,00*** [3,58;7,00] $n = 40$	6,01*** [4,84;7,15] $n = 38$	10,90 [9,70;13,60] $n = 27$	14,70** [8,74;22,22] $n = 38$
$V_{\text{як}}$ нмоль O_2 / мин×белка	12,44 [9,99;14,19] $n = 15$	7,94* [6,45;12,20] $n = 10$	9,41 [8,55;12,21] $n = 11$	12,70 [10,60;14,60] $n = 10$	14,97 [10,46;23,20] $n = 11$
$V_{\text{глу}}$ нмоль O_2 / мин×белка	11,95 [9,70;13,50] $n = 12$	7,42** [6,24;8,70] $n = 10$	6,69** [5,34;8,41] $n = 11$	9,20 [7,80;12,00] $n = 10$	10,55 [2,56;12,05] $n = 11$

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

На третьи сутки после облучения выявлено достоверное снижение показателя эндогенного дыхания: на 47 % от контроля после воздействия 0,5 Гр и на 36 % после 1 Гр. Также отмечалось значительное уменьшение интенсивности потребления кислорода при внесении в полярографическую ячейку экзогенного сукцината и глутамата в опытных группах по сравнению с контролем, так для янтарной кислоты на 36 % при воздействии 0,5 Гр и на 24 % – при 1 Гр, а для глутаминовой на 38 % и 44 % соответственно.

Существенное достоверное угнетение скорости эндогенного дыхания в обеих группах экспериментальных животных в ранние сроки после воздействия возможно связано, с истощением внутриклеточных субстратов митохондриального окисления или количества клеток слизистой кишечника из-за влияния внешнего γ -облучения в изучаемых дозах.

На десятые сутки для групп с дозами облучения 0,5 и 1,0 Гр наблюдалась стимуляция дыхательной активности на эндогенных субстратах и потребление кислорода тканью кишечника увеличивалось на 16 % и 56 % по сравнению с контрольной группой. Вполне вероятно, что это может быть связано с усилением репаративных процессов, сопровождающихся увеличением кровоснабжения и оксигенации кишечника в указанные сроки после облучения. Кроме того, есть все основания полагать, что при данном воздействии активируется фагоцитоз — процесс, связанный с элиминацией погибших клеток и их отдельных структур, сопровождающийся «респираторным взрывом» — резким увеличением потребления кислорода фагоцитирующими клетками [18, 19]. При введении янтарной кислоты данная тенденция была менее выражена: рост составил 2 % и 19 % для опытных групп. Однако при внесении в ячейку глутаминовой кислоты подобного угнетения тканевого дыхания не отмечалось, зафиксировано угнетение скорости митохондриального окисления в опыте на 23 % и 13 % по сравнению с контролем.

Основные характеристики митохондриального окисления кишечной слизистой после внешнего облучения дополняет расчёт коэффициентов стимулирующего действия для экзогенных субстратов (таблица 2).

В контрольной группе при введении в систему экзогенных субстратов дыхания интенсивность митохондриаль-

ного окисления возрастает. Янтарная и глутаминовая кислоты обладают выраженным активирующим действием на потребления кислорода тканью.

На третьи сутки после облучения было выявлено усиление стимулирующего действия янтарной кислоты на 34 % в обеих опытных группах, для глутаминовой кислоты повышение составило 11% при воздействии 0,5 Гр и 8 % – при 1 Гр. Это может указывать на возрастание роли янтарной кислоты в энергетике тонкого кишечника на ранних сроках после облучения. Увеличение активности сукцинатдегидрогеназы при данных дозах имеет выраженный характер, что может отражать повреждение или адаптивную перестройку энергетического метаболизма.

В более поздний срок наблюдения отмечалась тенденция к снижению коэффициентов стимулирующего действия субстратов, которая усиливалась с увеличением дозы облучения, так в опытной группе на десятые сутки после облучения 1 Гр дополнительное введение экзогенных субстратов тканевого дыхания не оказывало стимулирующего влияния на интенсивность потребления кислорода тканью тонкого кишечника. Известно, что клетки слизистой тонкого кишечника интенсивно обновляются и активно используют глутамат для энергетических и пластических нужд. Глутамин необходимый субстрат для поддержания структуры и функции кишки, особенно при патологических состояниях, когда происходит повреждение слизистой оболочки. Именно глутаминовая кислота, являющаяся предшественником альфа-кетоглутарата в цикле Кребса, – главный поставщик энергии для кишечных клеток. В физиологических условиях, окисление глутамин дает около трети энергии в энтероцитах, при патологических реакциях его окисление может увеличиваться [20]. Мы пред-

Таблица 2 – Коэффициенты стимулирующего действия субстратов тканевого дыхания (Me [25 %; 75 %])

Table 2 – Substrate-induced stimulation ratios of tissue respiration (Median [25th–75th percentile])

Показатель	Контроль	3 сутки после облучения		10 сутки после облучения	
		Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр	Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр
СД _{як}	1,21 [1,07;1,48] n = 15	1,62* [1,35;2,20] n = 10	1,61* [1,41;1,90] n = 11	1,30 [1,01;2,10] n = 10	1,04 [0,81;1,70] n = 11
СД _{глу}	1,19 [1,12;1,38] n = 12	1,32 [1,09;1,70] n = 10	1,29 [1,10;1,40] n = 11	1,20 [1,00;1,30] n = 10	0,95 [0,51;1,47] n = 11

* $p < 0,05$.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

полагаем, что при радиационном воздействии именно путь окисления глутамата наиболее уязвимым и, как следствие, снижение дыхательной активности опытных группах по сравнению с контролем.

Полученные данные по влиянию разобщителя ОФ 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) на интенсивность ТД тонкого кишечника в ранние сроки после облучения животных в дозах 0,5 Гр и 1 Гр представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования слизистой тонкого кишечника крыс после разового внешнего облучения (Ме [25 %; 75 %])

Table 3 – Coupling parameters of tissue respiration and oxidative phosphorylation in rat small intestinal mucosa after single external gamma irradiation (Median [25th–75th percentile])

Показатель	Контроль	3 сутки после облучения		10 сутки после облучения	
		Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр	Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр
V _{днф} нмоль O ₂ /мин×белка	11,57 [6,07;15,42] n = 16	5,22 [4,94;8,20] n = 10	7,94 [7,22;9,40] n = 11	9,40 [7,00;11,30] n = 10	9,24 [7,56;14,89] n = 11
СД _{днф}	1,13 [0,84;1,23] n = 16	1,21 [1,06;1,30] n = 10	1,26 [1,16;1,50] n = 11	1,10 [0,70;1,40] n = 10	0,88 [0,72;1,46] n = 11

В экспериментальных группах не было выявлено достоверного разобщающего действия 2,4-динитрофенола на дыхательную цепь в кишечной ткани. Наблюдали тенденцию к усилению тканевого дыхания в присутствии разобщителя на тре-

тьи сутки, но на десятые сутки после облучения в обеих опытных группах разобщитель оказывал ингибирующее влияние на интенсивность митохондриального окисления. Коэффициент стимулирующего действия 2,4-ДНФ был снижен на 22 % при воздействии 1 Гр. Уменьшение коэффициента СД_{днф} на десятые сутки в обеих опытных указывает на то, что под действием γ-облучения целостность внутренней митохондриальной мембраны нарушается и митохондрии не способны к ОФ, в

таком случае динитрофенол уже не оказывает влияния на степень сопряжения. Разобщение дыхания и фосфорилирования под действием ионизирующего облучения понижает эффективность энергообразования, но поглощение кислорода при этом существенно усиливается, активируются механизмы генерации активных форм кислорода митохондриями, что усиливает повреждающее влияние на ткань.

Эффекты от действия специфических ингибиторов 1 и 2 комплексов дыхательной цепи на митохондриальное окисление исследуемой ткани после разового внешнего облучения отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Изменение параметров ингибиторного анализа дыхания ткани кишечника после разового внешнего облучения (Ме [25 %; 75 %])

Table 4 – Changes in inhibitory analysis parameters of intestinal tissue respiration after single external gamma irradiation (Median [25th–75th percentile])

Показатель	Контроль	3 сутки после облучения		10 сутки после облучения	
		Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр	Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр
V _{ам} нмоль O ₂ /мин×белка	10,01 [3,39;13,6] n = 28	4,89** [3,28;6,8] n = 10	8,09 [7,24;8,60] n = 10	9,2 [8,20;10,1] n = 10	7,63 [5,34;9,11] n = 11
АРД	0,85 [0,77;0,96] n = 28	1,03 [0,82;1,22] n = 10	0,89 [0,82;1,00] n = 11	1,1 [0,90;1,3] n = 10	0,72 [0,25;0,92] n = 11
V _{мал} нмоль O ₂ /мин×белка	8,30 [5,63;10,80] n = 28	5,04* [3,46;6,09] n = 10	6,70 [5,80;7,30] n = 11	7,1 [5,50;7,90] n = 10	3,88* [1,28;6,82] n = 11
МРД	0,79 [0,71;0,90] n = 28	0,96* [0,84;1,06] n = 10	0,86 [0,81;0,90] n = 11	0,80 [0,5;0,90] n = 10	0,55 [0,23;0,88] n = 11

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Ингибиторный анализ показал, что разовое внешнее облучение влияет на распределение и концентрацию субстратов тканевого дыхания в митохондриальном матриксе. В зависимости от дозы внешнего облучения и времени после воздействия наблюдали изменение соотношения окисляющихся субстратов I и II комплексов митохондриальной дыхательной цепи ткани кишечника. На третьи сутки при воздействии 0,5 Гр обнаружили увеличение коэффициентов АРД и МРД на 20 % и 22 % от контрольных значений, показатели оставались повышенными и в более поздние сроки изучения. Снижение эффекта ингибирования косвенно подтверждает выявленные ранее изменения субстратного дыхания, а именно снижение интенсивности окисления глутамата, связанного с его дефицитом в матриксе митохондрии. В таких условиях существенно активируется использование жирных кислот, как основного энергетического донора. При дозе 1 Гр на третьи сутки не наблюдали значимых изменений амитал- и малонатрезистентного дыхания, однако на десятые – обнаружили существенное снижение значений АРД и МРД на 15 % и 30 % соответственно по сравнению с контрольной группой. Можно предположить, что происходит усиление окисления субстратов I и II комплексов ДЦ, возрастает активность фермента сукцинатдегидрогеназы, снижается использование жирных кислот в качестве доноров восстановленных эквивалентов в электрон транспортную цепь.

Все экспериментальные данные были получены нами при работе с тканевыми фрагментами кишечника. Они минимально повреждены, в них сохранена архитектура ткани, взаимодействия между органеллами и т.д., что способствует поддержанию в тканевом препарате концентрации дыхательных субстратов, регуляторов и кислорода близких к физиологическим. Кроме того, кишечная ткань отличается гетерогенностью, состоящей из динамично изменяющихся клеток, находящихся на разных стадиях пролиферации, дифференцировки, старения и отмирания, при этом каждая клеточная субпопуляция значительно отличается по биохимическим параметрам, в том числе митохондриальному окислению [21]. Такой объект исследования является наиболее объективным и информативным, что позволяет оценить не только интенсивность дыхания и активность полиферментных комплексов ДЦ митохондрий, но также состояние митохондриальных мембран, контролирующее поступление и утилизацию метаболитов [17, 22].

Полученные нами результаты показывают, что γ -облучение в изучаемых дозах негативно влияет на энергетический обмен в ткани тонкого кишечника

лабораторных крыс. Высокий уровень пролиферации способен обеспечить непрерывное обновление энтероцитов и их внутриклеточных структур. Однако, при облучении возможно также повреждение криптогенных клеток слизистой, задержка митоза, нарушение миграции из глубины крипты к вершине ворсинок, в связи с чем происходит неполное восстановление эпителиального слоя, результатом могут явиться нарушения основных функций кишечной слизистой. Эффективность репаративных процессов, являющаяся исключительно энергозатратным механизмом, зависит от состояния митохондриального окисления ткани: высокой активности оксидазных систем дыхательной цепи митохондрий и эффективности работы всех точек сопряжения окисления и фосфорилирования. Снижение уровня АТФ в кишечной стенке и изменения в метаболических путях могут сопровождаться снижением барьерных свойств ткани, приводя к транслокации микроорганизмов и их токсинов, возникновению воспалительных процессов и других патологических состояний.

Заключение

Радиационно-индуцированные изменения энергетического метаболизма ткани кишечника при воздействии внешнего γ -облучения в дозе 0,5 и 1 Гр проявляются снижением скорости тканевого дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах на 3-и сутки после облучения, разобщением окислительного фосфорилирования и изменением активности I и II комплексов дыхательной цепи и последующей стимуляцией митохондриальной активности на 10-е сутки. При радиационном воздействии путь окисления глутамата наиболее уязвимым. Степень выраженности ответных реакций со стороны системы митохондриального окисления зависит от дозы внешнего облучения и времени после радиационного воздействия. Под действием γ -облучения в изучаемых дозах снижается способность митохондрий ткани кишечника к ОФ, угнетается активность ферментных систем электрон-транспортной цепи, что сопровождается диссоциацией электрохимического потенциала и отсутствием энергетического сопряжения в изучаемые сроки после облучения. Изменение энергетического статуса клеток слизистой кишечника и нарушение функциональной сохранности митохондрий может быть одной из причин пострадиационных структурно-функциональных нарушений в ткани тонкого кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Metabolomic Analysis of Mice Exposed to Gamma Radiation Reveals a Systemic Understanding of Total-Body Exposure / S. Golla, J. P. Golla, K. W. Krausz [et al.] // *Radiat Res.* – 2017. – Vol. 187, № 5. – P. 612–629. – DOI: 10.1667/RR14592.1.
2. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review / I. B. Slimen, T. Najjar, A. Ghram [et al.] // *Int J Hyperthermia.* – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 513–523. – DOI: 10.3109/02656736.2014.971446.
3. Targeting of cellular redox metabolism for mitigation of radiation injury / B. Farhood, M. Ashrafzadeh, E. Khodamoradi [et al.] // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 1, № 250. – P. 117570. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117570.
4. Kawamura, K. Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production / K. Kawamura, F. Qi, J. Kobayashi // *J Radiat Res.* – 2018. – Vol. 1, № 59 (Suppl.2). – P. 91–97. – DOI: 10.1093/jrr/rxx091.
5. Yoshida, T. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation / T. Yoshida, S. Goto, M. Kawakatsu [et al.] // *Free Radical Research.* – 2012. – Vol. 46, № 2. – P. 147–153. – DOI: 10.3109/10715762.2011.645207.
6. Irradiation induced injury reduces energy metabolism in small intestine of Tibet minipigs / Y. J. Wang, W. Liu, C. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – DOI: 10.1371/journal.pone.0058970.
7. Amplification of the gamma-irradiation-induced cell death pathway by reactive oxygen species in human U937 cells / E. M. Kim, H. S. Yang, S. W. Kang [et al.] // *Cell Signal.* – 2008. – Vol. 20, № 5. – P. 916–924. – DOI: 10.1016/j.cell-sig.2008.01.002.
8. Окислительное фосфорилирование в митохондриях энтероцитов тонкого кишечника при хроническом и однократном воздействии ионизирующего излучения малой мощности / С. В. Хижняк, Л. К. Бездробная, Л. И. Степанова [и др.] // *Проблемы радиационной медицины и радиобиологии.* – 2014. – Т. 19. – С. 482–489.
9. Функциональное состояние цепи переноса электронов митохондрий энтероцитов тонкого кишечника крыс после общего внешнего воздействия ионизирующей радиации низкой мощности дозы / С. В. Хижняк, Л. И. Степанова, Л. В. Грубская, В. М. Войццкий // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2013. – Т. 53, № 6. – С. 592–597. – DOI: 10.7868/S0869803113040097.
10. Rath, E. Intestinal epithelial cell metabolism at the interface of microbial dysbiosis and tissue injury / E. Rath, D. Haller // *Mucosal Immunol.* – 2022. – Vol. 15. – P. 595–604. – DOI: 10.1038/s41385-022-00514-x.
11. Haque, P. S. Mitochondrial function and gastrointestinal diseases / P. S. Haque, N. Kapur, T. A. Barrett. [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 21. – P. 537–555. – DOI: 10.1038/s41575-024-00931-2.
12. Meng, Q. Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation / Q. Meng, E. K. Zaharieva, M. Sasatani [et al.] // *Redox Report.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 160–169. – DOI: 10.1080/13510002.2021.1971363.
13. Лабильность системы окислительного фосфорилирования ткани тонкого кишечника при хроническом поступлении Cs¹³⁷ / Н. С. Мышковец, А. С. Бабенко, О. С. Логвинович [и др.] // *Актуальные проблемы радиационной биологии. Модификация радиационно-индуцированных эффектов : материалы Международной конференции, Дубна, 16–18 октября 2024 года.* – Дубна: Объединенный институт ядерных исследований, 2024. – С. 144–146.
14. Мышковец, Н. С. Изменение уровня эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника в различные сроки после облучения / Н. С. Мышковец // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 72–77.
15. Turner, P. V. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider / P. V. Turner, Th. Brabb, C. Pekow [et al.] // *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 600–613.
16. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г. М. Франк [и др.]; под общ. ред. Г. М. Франка. – М.: Наука, 1973. – 196 с.
17. Современные проблемы биохимии. Методы исследований: учебное пособие для магистрантов учреждений высшего образования, по биологическим и медицинским специальностям / Е. В. Барковский [и др.]. – Минск: Вышэйш. шк., 2013. – 491 с.
18. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.
19. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice / F. Paris, Z. Fuks, A. Kang [et al.] // *Science.* – 2001. – Vol. 293, № 5528. – P. 293–297. – DOI: 10.1126/science.1060191
20. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia / L. A. Ding, J. S. Li // *World Journal of Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 1327–1332. – DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1327.
21. Intestinal cellular heterogeneity and disease development revealed by single-cell technology / Y. Wang, W. Song, S. Yu [et al.] // *Cell Regen.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 26. – DOI: 10.1186/s13619-022-00127-6.
22. Мышковец, Н. С. Характеристика энергетического обмена тонкого кишечника интактных крыс / Н. С. Мышковец, А. И. Грицук // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2015. – № 3. – С. 61–64. – DOI: 10.51523/2708-6011.2015-12-3-14

References

1. Golla S, Golla JP, Krausz KW, Manna SK, Simillion C, Beyoğlu D, Idle JR, Gonzalez FJ. Metabolomic Analysis of Mice Exposed to Gamma Radiation Reveals a Systemic Understanding of Total-Body Exposure. *Radiation research.* 2017;187(5):612-629. doi:10.1667/RR14592.1
2. Slimen IB, Najjar T, Ghram A, Dabbebi H, Ben Mrad M, Abdabbah M. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group.* 2014;30(7):513-23. doi: 10.3109/02656736.2014.971446.
3. Farhood B, Ashrafzadeh M, Khodamoradi E, Hoseini-Ghahfarokhi M, Afrashi S, Musa AE, Najafi M. Targeting of cellular redox metabolism for mitigation of radiation injury. *Life sciences.* 2020;250:117570. doi:10.1016/j.lfs.2020.117570.
4. Kawamura K, Qi F, Kobayashi J. Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production. *Journal of radiation research.* 2018 Apr 1;59(suppl_2):ii91-ii97. doi: 10.1093/jrr/rxx091.
5. Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, Urata Y, Li TS. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free radical research.* 2012 Feb;46(2):147-53. doi: 10.3109/10715762.2011.645207.
6. Wang YJ, Liu W, Chen C, Yan LM, Song J, Guo KY, Wang G, Wu QH, Gu WW. Irradiation induced injury reduces ener-

- gy metabolism in small intestine of Tibet minipigs. *PLoS One*. 2013;8(3):e58970. doi: 10.1371/journal.pone.0058970.
- 7 Kim EM, Yang HS, Kang SW, Ho JN, Lee SB, Um HD. Amplification of the gamma-irradiation-induced cell death pathway by reactive oxygen species in human U937 cells. *Cellular signalling*. 2008 May;20(5):916-24. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.01.002.
 - 8 Khyzhnyak SV, Bezdrobna LK, Stepanova LI, Morozova VS, Voitsitskiy VM. Oxidative phosphorylation in mitochondria of small-intestinal enterocytes at chronic and single exposure to low power ionizing radiation. *Problemy radiatsionoi meditsyny ta radiobiologii*. 2014 Sep;19:482-9. (English, Ukrainian).
 - 9 Khizhnyak SV, Stepanova LI, Grubskaya LV, Wojcicki VM. Functional state of the electron transfer chain of mitochondria of rat small intestine enterocytes after general external exposure to low-dose ionizing radiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2013;53(6):592-597. doi: 10.7868/S0869803113040097. (In Russian).
 - 10 Rath E, Haller D. Intestinal epithelial cell metabolism at the interface of microbial dysbiosis and tissue injury. *Mucosal immunology*. 2022 Apr;15(4):595-604. doi: 10.1038/s41385-022-00514-x.
 - 11 Haque PS, Kapur N, Barrett TA, Theiss AL. Mitochondrial function and gastrointestinal diseases. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2024;21(8):537-555. doi: 10.1038/s41575-024-00931-2.
 - 12 Meng Q, Zaharieva EK, Sasatani M, Kobayashi J. Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation. *Redox report : communications in free radical research*. 2021;26(1):160-169. doi: 10.1080/13510002.2021.1971363.
 - 13 Myshkavets NS, Babenka AS, Logvinovich OS, Litvinchuk AV, Koval AN, Alekseiko LN, Lakhvich FA. Lability of the oxidative phosphorylation system of small intestine tissue with chronic intake of Cs¹³⁷. Current problems of radiation biology. Modification of radiation-induced effects: Proceedings of the International Conference. *Dubna: Joint Institute for Nuclear Research*. 2024. pp. 144-146. (In Russian).
 - 14 Myshkavets NS. Changes in the level of endogenous respiration of the small intestine mucosa at various times after irradiation. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):72-77. doi:10.51523/2708-6011.2023-20-2-10. (In Russian).
 - 15 Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2011 Sep;50(5):600-13.
 - 16 Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
 - 17 Barkovsky EV [et al.]. *Modern problems of biochemistry. Research methods: a textbook for undergraduates of institutions of higher education, in biological and medical specialties*. Minsk. 2013. 491 p. (In Russian).
 - 18 Frank GM. Guidelines for the study of biological oxidation by polarographic method. *Moscow, RF: Nauka*;1973. (In Russian).
 - 19 Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodiceci P, Juan G, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, Cordon-Cardo C, Kolesnick R. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001 Jul 13;293(5528):293-7. doi: 10.1126/science.1060191.
 - 20 Ding LA, Li JS. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World journal of gastroenterology*. 2003 Jun;9(6):1327-32. doi: 10.3748/wjg.v9.i6.1327.
 - 21 Wang Y, Song W, Yu S, Liu Y, Chen YG. Intestinal cellular heterogeneity and disease development revealed by single-cell technology. *Cell regeneration*. 2022 Sep 1;11(1):26. doi: 10.1186/s13619-022-00127-6.
 - 22 Myshkavets NS, Gritsuk AI. The characteristics of energy metabolism of the small intestine of intact rats. *Health and Ecology Issues*. 2015;(3):61-64. doi: 10.51523/2708-6011.2015-12-3-14. (In Russian).

ENERGETIC METABOLISM STATE OF SMALL INTESTINE TISSUE IN LABORATORY RATS AFTER SINGLE EXTERNAL Г-RADIATION EXPOSURE

N. S. Myshkavets¹, A. S. Babenka², L. N. Alekseiko¹, O. E. Kuzniatsou³

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus;

²Republican Scientific and Practical Center "Cardiology",
Minsk, Belarus;

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

Background. This article describes the key parameters of mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation in the small intestine tissue of laboratory animals (Wistar rats) following single external radiation exposure. High respiratory activity of the small intestine tissue was observed on both endogenous and exogenous substrates.

Objective. To assess the functional state of the mitochondrial electron transport chain in intestinal fragments of laboratory rats after single external irradiation at doses of 0.5 and 1 Gy.

Material and Methods. Two groups of male Wistar rats weighing 180–220 g were irradiated once using the "IGUR-1" setup with a ¹³⁷Cs source at doses of 0.5 and 1 Gy (dose rate: 0.92 Gy/min). On days 3 and 10 post-irradiation, a portion of the small intestine was isolated, washed, and turned inside out. Mitochondrial oxidation parameters of intestinal tissue fragments were studied using polarography.

Results. On day 3 after irradiation, a statistically significant ($p = 0.001$) decrease in endogenous respiration was observed, along with reduced oxygen consumption upon addition of exogenous substrates ($p = 0.05$). By day

10, respiratory activity was stimulated, but further addition of exogenous substrates did not enhance oxygen consumption. No uncoupling effect of 2,4-dinitrophenol on the respiratory chain in intestinal tissue was detected. Inhibitory analysis indicated that irradiation at doses of 0.5 and 1 Gy affects substrate entry into the respiratory chain.

Conclusions. Single γ -irradiation leads to significant changes in the energetic metabolism of small intestine tissue in laboratory rats.

Keywords: Tissue respiration, intestine, mitochondria, external irradiation, oxidative phosphorylation, respiratory chain.

For citation: Myshkavets NS, Babenka AS, Alekseiko LN, Kuzniatsov OE. Energetic metabolism state of small intestine tissue in laboratory rats after single external γ -radiation exposure. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 33–41 (in Russian).

Поступила 22.09.2025

ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО АУДИОГЕННОГО СТРЕССА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В БУРОЙ И БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КРЫС В ОСТРЫЙ СТРЕССОРНЫЙ И ПОСТСТРЕССОРНЫЙ ПЕРИОДЫ

Л. И. Надольник¹, Е. М. Дорошенко², В. Ч. Полубок¹,
В. А. Гуринович¹, А. В. Шуриберко¹

¹Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук
Беларуси, Гродно, Республика Беларусь;

²Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь

Введение. В настоящее время отсутствуют однозначные представления о механизмах участия жировой ткани в адаптации организма к стрессу. В связи с этим представляется актуальным изучение метаболических изменений в бурой и белой жировой ткани при стрессорных воздействиях различного характера.

Цель. Провести сравнительное исследование влияния ежедневного кратковременного аудиогенного (АУ) стресса на метаболический профиль свободных аминокислот (АК) в бурой и белой жировой ткани крыс.

Материалы и методы. Исследования выполнены на самках крыс, которые ежедневно в течение 7 дней подвергались воздействию 30-минутного аудиогенного (АУ) стресса (102 дБ). Концентрации свободных АК в образцах бурой (БЖТ) и белой (БеЖТ) жировой ткани определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии непосредственно в момент завершения стрессорного воздействия и через 24 часа восстановительного периода.

Результаты. Установлено, что воздействие АУ стресса повышает уровень α -аминомасляной кислоты как в БЖТ, так и в БеЖТ, на фоне снижения содержания цистатионина, что свидетельствует об активации второй (лиазной) реакции транссульфурирования. Только в БЖТ через 24 часа постстрессорного периода повышались уровни валина, изолейцина и лейцина, что расцениваем как активацию их транспорта при стрессе. Дискриминация между группами в БЖТ определяется уровнем альфа-аминобутирата, гистидина, аланина, треонина, глутамина, аспарагина и альфа-аминоадипиновой кислоты, в БеЖТ – фосфосерина, бета-аланина, альфа-аминобутирата, треонина, альфа-аминоадипиновой кислоты.

Заключение. Воздействие АУ стресса вызывает более выраженное влияние на пул свободных АК в БЖТ, чем в БеЖТ, которое проявляется активацией транссульфурирования, а также повышением концентрации АРУЦ.

Ключевые слова: аудиогенный стресс, постстрессорный период, бурая жировая ткань, белая жировая ткань, свободные аминокислоты.

Для цитирования: Эффекты хронического аудиогенного стресса на метаболический профиль свободных аминокислот в бурой и белой жировой ткани крыс в острый стрессорный и постстрессорный периоды / Л. И. Надольник, Е. М. Дорошенко, В. Ч. Полубок [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 42–49.

Введение

Роль стресса в изменении метаболизма бурой и белой жировой ткани интересна в связи с отсутствием однозначных представлений об участии жировой ткани в механизмах адаптации и деадаптации к организма к стрессовым воздействиям. Строение и функции различных типов жировой ткани достаточно хорошо изучены, но метаболизм жировой ткани и её секреторная активность при различных стрессорных воздействиях практически не исследовались.

Бурая жировая ткань (БЖТ) рассматривается как термогенный орган и регулятор энергетического метаболизма, она может оказывать влияние на метаболические процессы в организме благодаря своим эндокринным функциям [1]. Белая жировая ткань (БеЖТ) – не только депо энергетических субстратов, но и место синтеза адипоцитокинов, важнейших регуляторных молекул. В зависимости от условий воздействия (стресс, холод, голодание, физическая нагрузка, избыточное потребление пищи и т.д.) в жировых депо может изменяться со-

отношение белых, бурых и бежевых адипоцитов, что может свидетельствовать не только о динамичной структуре жировой ткани, но и о весьма уникальной регуляторной роли жировой ткани в поддержании энергетического гомеостаза организма [2, 3].

Жировая ткань экспрессирует глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, что предполагает реализацию регуляторных эффектов глюкокортикоидных гормонов в адипоцитах [4]; в синергизме с инсулином глюкокортикоидные гормоны активируют дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты. Метаболические эффекты стресса представляют значительный интерес, поскольку это важно для расширения представлений о роли жировой ткани в реакциях адаптации организма при стрессе.

Цель исследования: провести сравнительное исследование влияния кратковременного ежедневного аудиогенного стресса на метаболический профиль свободных аминокислот в бурой и белой жировой ткани крыс.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 24 самках крыс Вистар (начальная масса 200–220 г), которые на протяжении всего эксперимента содержались в стандартных условиях вивария, получали сбалансированный корм и питье *ad libitum*. Исследования проведены на 3 группах животных: интактный контроль ($n = 8$); опытная группа 1 (семикратное воздействие стресса, декапитация в момент завершения воздействия (АУ стресс, $n = 8$); опытная группа 2 (семикратное воздействие стресса, декапитация через 24 часа после завершения воздействия (АУ стресс+24, $n = 8$). Все манипуляции с животными выполнялись согласно ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика». Протокол исследования утвержден комиссией по биоэтике института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси (протокол заседания № 5 от 29 октября 2024 года, регистрационный № 7/КБ от 29 октября 2024 г).

Аудиогенная стрессовая экспозиция проводилась ежедневно на протяжении 7 суток по 30 минут в день в режиме прерывистого акустического воздействия (15 секунд звуковой стимуляции + 3 секундная пауза). Перед воздействием каждое животное помещалось в отдельные клетки-пеналы (площадь которых равнялась 100 см²), контакты с другими животными отсутствовали. Для АУ стресса использовался звонок громкого боя («МЗ-1», общей громкостью 102 дБ). Декапитация животных проводилась на 7 сутки эксперимента немед-

ленно после завершения аудиогенного воздействия, и через 24 часа постстрессорного периода.

Сыворотка крови крыс отделялась от фракции форменных элементов крови центрифугированием в течение 15 мин при 3000 g и хранилась до использования при –80 °С. В сыворотке определялась концентрация кортикостерона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [5].

Определение свободных аминокислот и их дериватов проводили в хлорнокислых экстрактах ткани методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции (338/445 нм) [6].

Порядок элюирования определяемых соединений: цистеиновая кислота (CA), О-фосфосерин (PSer), цистеинсульфиновая кислота (CSA), аспарагиновая кислота (Asp), глутаминовая кислота (Glu), аспарагин (Asn), серин (Ser), α -аминоадипиновая кислота (α AAA), глутамин (Gln), гистидин (His), 3-метилгистидин (3MHis), глицин (Gly), фосфоэтаноламин (PEA), треонин (Thr), 1-метилгистидин (1MHis), цитруллин (Citr), аргинин (Arg), ансерин (Ans), β -аланин (β Ala), гипотаурин (HrTau), аланин (Ala), таурин (Tau), β -аминоизомасляная кислота (β AIBA), γ -аминомасляная кислота (GABA), тирозин (Tyr), α -аминомасляная кислота (α ABA), этаноламин (EA), валин (Val), метионин (Met), цистатионин (Ctn), норвалин (nVal) – внутренний стандарт, триптофан (Trp), фенилаланин (Phe), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), орнитин (Orn), лизин (Lys).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета Statistica, version 12.0 (StatSoft Inc., США). Отклонение распределения значений показателя в выборке от нормального оценивали с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные данные в случае нормального распределения представлены в виде $M \pm SEM$, где M – среднее значение, SEM – стандартная ошибка среднего. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью критерия Тьюки (при нормальном распределении в группах). При отклонении распределения от нормального результаты сравнений проверялись непараметрическим тестом Краскелла-Уоллиса. Все различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изменение концентрации кортикостерона в сыворотке крови крыс в момент завершения стресса (после семи ежедневных стрессорных воздействий), а также после 24-часового восстановитель-

ного периода представлено в таблице 1. Показано, что при АУ-стрессе, в момент выхода из стресса, уровень кортикостерона был повышен в 2,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, но через 24 часа восстановительного периода отмечалось снижение его концентрации до контрольных значений. Представленные данные свидетельствуют об отсутствии выраженных регуляторных сдвигов в функционировании гипофиз-адреналовой системы в условиях воздействия 30-минутного стресса, выявленные изменения являются физиологическими. Следовательно, данную модель можно рассматривать как «острую» стадию стресса, а изменения показателей – как ответ на АУ стресс. Это имеет отношение и к изменению метаболизма свободных аминокислот в БЖТ и БеЖТ.

Таблица 1 – Влияние аудиогенного стресса на концентрацию кортикостерона (нг/мл) в сыворотке крови крыс в момент завершения 30-минутного стрессорного воздействия и через 24 часа восстановительного периода

Table 1 – The effect of audiogenic stress on the concentration of corticosterone (ng/ml) in the blood serum of rats at the end of a 30-minute stress exposure and after a 24-hour recovery period

Группы животных	Кортикостерон, М±SEM
Контроль	347,4±74,6
АУ-стресс	903,5±74,6*
АУ-стресс+24 час.	384,4±41,2 [#]

* $p < 0,05$ по отношению к группе «Контроль».

[#] $p < 0,05$ по отношению к группе «АУ-стресс».

* $p < 0.05$ in relation to the “Control” group.

[#] $p < 0.05$ in relation to the “AU-stress” group.

В таблице 2 представлены результаты определения концентрации свободных аминокислот в БЖТ контрольной и опытных групп. Показано, что АУ стресс существенно повышал уровень аАВА в

БЖТ – в 4,03 раза по сравнению с группой контроль ($p < 0,05$). Через 24 ч восстановительного периода отмечены более значительные изменения в аминокислотном пуле БЖТ, по сравнению с группой АУ стресс: повысились уровни гистидина (в 1,47 раза), валина (в 1,28 раза), изолейцина (в 1,40 раза), лейцина (в 1,36 раза); снизились уровни аланина (в 1,30 раза) и бета-аланина (в 1,63 раза), а также цистатионина (в 2,11 раза). Кроме того, показаны отличия показателей группы АУ стресс+24 ч от контрольной группы: повышение уровня гистидина (в 1,25 раза) и 3-метилгистидина (в 1,75 раза), глицина (в 1,41 раза) и треонина (в 1,61 раза), но снижение уровней аланина (в 1,47 раза), бета-аланина (в 1,48 раза) и цистатионина (в 1,94 раза) по сравнению с контрольной группой.

Снижение уровня цистатионина через 24 пост-стрессорного периода на фоне повышения уровня альфа-аминомасляной кислоты в БЖТ в восстановительный период может свидетельствовать об активации процессов транссульфурирования. Активация процессов транссульфурирования в БЖТ в постстрессорный период, при изучении эффектов стресса, нами выявлена впервые, о чем свидетельствует отсутствие в доступных источниках литературы аналогичные данные.

Транссульфурирование – метаболический путь, который регулирует метаболизм гомоцистеина и цистеина, он играет жизненно важную роль в контроле баланса серы в организме, тесно связан с циклом фолиевой кислоты и метионина, синтезом сероводорода (H_2S) и глутатиона. Нарушение процессов транссульфурирования вызывает повышение уровня гомоцистеина и снижение уровня цистеина. Ключевые ферменты данного метаболического пути: цистатионин-β-синтаза (CBS) и цистатионин-γ-лиаза (CSE), высоко экспрессируются в печени.

Таблица 2 – Концентрация свободных аминокислот их предшественников и производных в БЖТ при аудиогенном стрессе и через 24 часа восстановительного периода, нмоль/г ткани

Table 2 – Concentration of free amino acids, their precursors and derivatives in BAT under audiogenic stress and after 24 hours of recovery period, nmol/g tissue

Показатель	Контроль, $n = 8$	АУ стресс, $n = 8$	АУ стресс+24, $n = 8$
CA	1,58 ± 0,15	2,01 ± 0,30	1,42 ± 0,10
PSer	23,19 ± 4,06	18,80 ± 7,84	13,71 ± 4,31
CSA	8,08 ± 1,31	10,325 ± 1,7514	5,779 ± 1,7266
Asp	395,96 ± 27,89	449,97 ± 57,20	394,18 ± 33,25
Glu	1444,40 ± 182,23	1778,37 ± 224,65	1543,88 ± 145,74
Asn	85,02 ± 8,18	89,06 ± 9,24	96,48 ± 11,22
Ser	560,12 ± 27,40	546,80 ± 67,00	613,93 ± 64,21
aAAA	15,81 ± 1,42	20,06 ± 2,77	13,73 ± 1,59
Gln	1178,83 ± 76,73	1311,461 ± 150,02	1420,39 ± 134,60
His	46,89 ± 2,34	40,03 ± 2,86	58,70 ± 4,46*†

Показатель	Контроль, $n = 8$	АУ стресс, $n = 8$	АУ стресс+24, $n = 8$
3MHis	$2,85 \pm 0,44$	$4,46 \pm 0,72$	$4,99 \pm 0,68^*$
Gly	$633,49 \pm 24,15$	$699,12 \pm 83,87$	$891,16 \pm 112,00^*$
PEA	$311,67 \pm 34,06$	$318,35 \pm 52,48$	$238,85 \pm 40,30$
Thr	$279,57 \pm 35,93$	$379,72 \pm 41,29$	$450,75 \pm 44,20^*$
1MHis	$2,10 \pm 0,89$	$0,96 \pm 0,14$	$3,24 \pm 1,28$
Ctr	$89,78 \pm 5,52$	$93,87 \pm 8,98$	$101,376 \pm 6,26$
Arg	$56,29 \pm 4,49$	$62,69 \pm 4,03$	$63,54 \pm 4,87$
bAla	$20,79 \pm 2,59$	$23,06 \pm 2,13$	$14,17 \pm 1,05^{*\dagger}$
Ala	$1363,09 \pm 114,79$	$1195,10 \pm 94,18$	$919,79 \pm 85,11^{*\dagger}$
Tau	$6207,49 \pm 691,22$	$6339,73 \pm 379,19$	$6042,89 \pm 432,73$
bABA	$1,06 \pm 0,13$	$1,14 \pm 0,17$	$1,10 \pm 0,21$
GABA	$7,71 \pm 2,79$	$5,72 \pm 0,69$	$5,20 \pm 1,98$
Tyr	$40,98 \pm 3,67$	$33,18 \pm 2,74$	$39,94 \pm 3,32$
aABA	$8,06 \pm 0,90$	$32,45 \pm 4,03^*$	$27,23 \pm 3,70^*$
EA	$48,30 \pm 8,45$	$35,95 \pm 3,09$	$34,97 \pm 2,92$
Val	$104,58 \pm 8,68$	$89,11 \pm 6,11$	$114,55 \pm 9,42^\dagger$
Met	$20,42 \pm 1,55$	$19,79 \pm 1,07$	$21,40 \pm 1,84$
Ctn	$10,85 \pm 1,84$	$11,77 \pm 2,44$	$5,58 \pm 0,73^{*\dagger}$
Trp	$23,44 \pm 1,85$	$25,85 \pm 2,38$	$27,55 \pm 2,20$
Phe	$38,53 \pm 2,94$	$35,20 \pm 2,07$	$43,21 \pm 3,57$
Ile	$52,45 \pm 4,36$	$46,09 \pm 2,85$	$65,19 \pm 5,87^\dagger$
Leu	$85,04 \pm 6,77$	$72,89 \pm 4,57$	$99,29 \pm 8,03^\dagger$
Orn	$28,66 \pm 2,35$	$25,93 \pm 4,01$	$35,04 \pm 3,53$
Lys	$144,77 \pm 25,15$	$161,50 \pm 21,43$	$179,52 \pm 20,81$

* $p < 0,05$ по отношению к контролю.

† $p < 0,05$ по отношению к АУ стрессу.

* $p < 0.05$ relative to control.

† $p < 0.05$ relative to AU stress.

Обнаружена только одна публикация, где исследовалась экспрессия ферментов транссульфирования в БЖТ и БеЖТ, в связи с изучением синтеза H_2S при моделировании ожирения у мышей [7]. Авторы показали, что при употреблении «западной» диеты в эпидидимальном жире снижаются уровни мРНК всех трех ферментов, связанных с синтезом H_2S (цистатинин-γ-лиазы (CSE), цистатинин-β-синтазы (CBS) и 3-меркаптопируватсульфотрансферазы (3-MST), тогда как в БЖТ снижалась экспрессия только CSE и 3-MST. У мышей db/db (генетическая модель ожирения) обнаружено, что в белом жире снижалось содержание мРНК CSE, CBS и 3-MST, тогда как в БЖТ был снижен только уровень CSE. Эти результаты доказывают активную экспрессию ферментов реакций транссульфирования в БЖТ и БеЖТ и их участие в регуляции энергетического метаболизма, а также поддержании антиоксидантного статуса, учитывая свойства H_2S и GSH [7].

Следовательно, выявленную активацию транссульфирования в БЖТ можно расценить как защитную реакцию при АУ стрессе.

В недавних исследованиях показана связь между активностью процессов транссульфирования

и термогенезом в БЖТ [8]. Авторы предполагают, что дефицит цистеина (продукта транссульфирования) может стимулировать процессы «браунинга» в белой жировой ткани и усиление термогенеза в бурой и бежевой жировой ткани [8]. Активность транссульфирования в БЖТ регулируется в ответ на изменения в питании и температуру окружающей среды, что может указывать на его роль в энергетическом обмене.

АУ стресс связан с психоэмоциональным напряжением животных и сопровождается значительной активацией гипотиз-адреналовой системы, включая повышение уровня норадреналина и кортикостерона, что предполагает связь данных гормонов с регуляцией (возможно, опосредованной) процессов транссульфирования.

Нельзя не отметить повышение в отдаленный постстрессорный период концентрации в БЖТ аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ): повышение валина (в 1,28 раза), изолейцина (в 1,42 раза), лейцина (в 1,36 раза), наиболее значимо – изолейцина по сравнению с группой АУ стресс.

Относительно АРУЦ можно отметить, что их снижение показано в недавних исследованиях в

БЖТ мышей при инсулинорезистентности [9], однако повышенный уровень циркулирующих в крови АРУЦ связан с ожирением и диабетом. В большинстве тканей АРУЦ быстро окисляют в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), причем наибольшее количество – в мышцах, буром жире, печени, почках и сердце [9].

Полагают, что митохондрии БЖТ служат ключевым метаболическим фильтром, который контролируют клиренс АРУЦ через SLC25A44, тем самым способствуя улучшению общего метаболизма [10], особенно если учитывать, что повышенный уровень циркулирующих АРУЦ связан с ожирением и диабетом.

Механизмы повышения уровня АРУЦ в БЖТ через 24 часа после стрессорного воздействия представляют интерес для дальнейшего исследования, если учитывать, что при воздействии холода БЖТ активно использует АРУЦ в митохондриях для термогенеза и способствует системному клиренсу АРУЦ у мышей и людей [11]. Полагаем, что постстрессорный период связан с активацией транспорта АРУЦ в бурые адипоциты, и восста-

новлением их сниженного уровня до контрольных значений.

При выполнении пошаговой процедуры дискриминантного анализа при АУ стрессе в БЖТ было выявлено, что, несмотря на сравнительно небольшие изменения уровней отдельных исследованных соединений, опытные и контрольная группы весьма четко разделяются на плоскости двух главных компонент (корней дискриминантных функций), причем различия по второму корню дискриминантной функции через 24 ч усиливались, в то время как по первому – исчезали (рисунок 1, а). Различия по первому корню, в свою очередь, были выражены немедленно после стрессорного воздействия.

Величина лямбда Уилкса 0,00071 свидетельствует о высокой дискриминации групп ($p < 0,0001$). Наиболее информативными показателями, по величинам F-констант Фишера, являлись уровни альфа-аминобутирата, гистидина, аланина, треонина, глутамина, аспарагина и альфа-аминоадипиновой кислоты (в порядке убывания величин F-констант, $p < 0,05$).

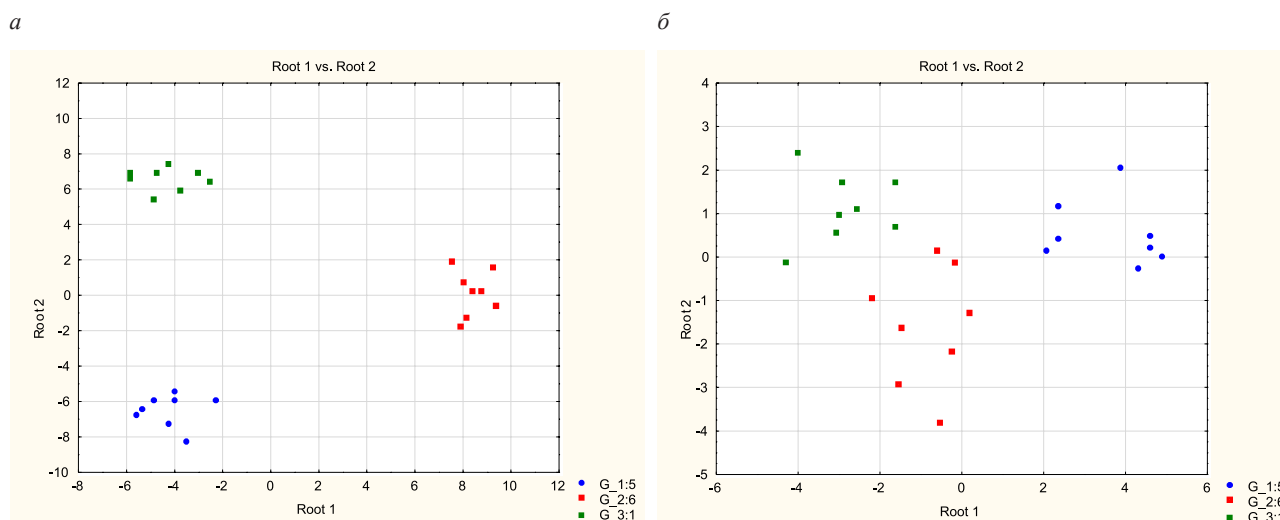


Рисунок 1 – Расположение реализаций на плоскости двух главных компонент (корней дискриминантных функций) при анализе пула свободных аминокислот и их производных в бурой (а) и белой (б) жировой ткани крыс при воздействии аудиогенного стресса (интактный контроль – G_1: (синий), G_2: АУ: (красный), G_3: АУ+24 – G_3: (зеленый))

Figure 1 – The disposition of cases on the plane of two principal components (roots of discriminant functions) in the analysis of the pool of free amino acids and their derivatives in brown (a) and white (b) adipose tissue of rats under the influence of audiogenic stress (intact control – G_1: (blue), G_2: AU: (red), G_3: AU+24 – G_3: (green))

Основные различия между контрольной группой и группой стрессированных животных наблюдались по первому корню дискриминантных функций (root 1), в величину которого наибольший вклад вносили уровни альфа-аминомасляной кислоты и аланина (положительный вклад, более высокие уровни показателей были ассоциированы со стрессом), и

глутамина, лейцина и бета-аланина (отрицательный вклад). Корень 2, по которому различались группы стрессированных животных через 24 ч и контроль, в наиболее значительной степени связан с вкладом уровней треонина и глутамина (положительная связь, более высокие уровни характерны для животных группы АУ) и аланина (отрицательная связь).

Следовательно, в опытных группах в условиях АУ стресса в БЖТ наиболее выраженным эффектом является активация транссульфурирования гомоцистеина на уровне (лиазной) реакции. Это подтверждается ростом уровня конечного продукта транссульфурирования альфа-аминобутирата и снижением (через 24 ч) – цистатионина, а также положительной корреляцией уровня альфа-аминобутирата с корнями обеих дискриминантных функций, наименьшие значения которых имели место в контрольной группе.

В БЖТ АУ стресс вызвал повышение уровня альфа-аминобутирата (в 3,62 раза), которое сохранялось и через 24 ч. Кроме этого, в группе АУ стресс снижалось содержание непосредственного предшественника таурина – цистеиновой кислоты (в 1,31 раза) и повышалось – 3-метилгистидина (в 1,86 раза). Через 24 ч показано повышение содержания альфа-аминоадипиновой кислоты по сравнению с группой контроль и АУ стресс (соответственно в 1,55 и 1,41 раза), и снижение – бета-аланина (в 2,59 раза), фосфосерина (1,71 раза) и цистатионина (в 2,28 раза) – таблица 3. Таким образом, эффекты АУ стресса в целом были сходны с таковыми в БЖТ, но выражены в меньшей степени. Можно отметить в БеЖТ, – в отличие от БЖТ, – в группе АУ стресс + 24 ч выявлено снижение уровня аспарагина (в 1,34 раза) и отсутствие изменений АРУЦ (БеЖТ не участвует в их окислении).

При выполнении пошаговой процедуры дискриминантного анализа показателей в БеЖТ при АУ стрессе было выявлено, что классификация реализаций в группах полностью корректна (рисунок 1, б). Эффекты через 24 ч не имели характера нормализации, но по корню 1 аминокислотный дисбаланс усиливался. Величина лямбда Уилкса 0,04124 свидетельствует о высокой дискриминации групп ($p < 0,0001$). Наиболее информативными показателями, по величинам F-констант Фишера, являлись уровни фосфосерина, бета-аланина, альфа-аминобутирата, треонина и альфа-аминоадипино-

вой кислоты (в порядке убывания величин F-констант, $p < 0,05$).

Основные различия между контрольной группой, с одной стороны, и группами стрессированных животных, с другой, наблюдались по первому корню дискриминантных функций (root 1), в величину которого наибольший вклад вносили уровни фосфосерина и треонина (положительная связь, более высокие уровни показателей были ассоции-

Таблица 3 – Концентрация свободных аминокислот, их предшественников и производных в БеЖТ при аудиогенном стрессе и через 24 часа восстановительного периода, нмоль/г ткани

Table 3 – Concentration of free amino acids, their precursors and derivatives in WAT under audiogenic stress and after 24 hours of recovery period, nmol/g tissue

Показатель	Контроль, $n = 8$	АУ стресс, $n = 8$	АУ стресс+24 ч, $n = 8$
CA	1,85 ± 0,42	1,40 ± 0,18*	1,29 ± 0,42
PSer	4,55 ± 0,26	2,40 ± 0,28	1,40 ± 0,29*†
CSA	2,70 ± 0,90	1,88 ± 0,60	2,40 ± 0,58
Asp	146,94 ± 14,38	142,18 ± 23,66	109,53 ± 8,74*
Glu	416,07 ± 61,86	447,62 ± 54,92	344,35 ± 40,35
Asn	32,83 ± 4,12	30,57 ± 2,25	25,90 ± 2,93
Ser	199,77 ± 21,02	172,56 ± 11,15	151,80 ± 12,59
aAAA	3,01 ± 0,52	3,32 ± 0,34	4,67 ± 0,46*†
Gln	395,04 ± 47,68	438,36 ± 33,80	400,96 ± 47,88
His	23,04 ± 2,18	21,84 ± 1,12	20,25 ± 2,27
3MHis	0,86 ± 0,14	1,61 ± 0,09*	0,86 ± 0,11†
Gly	264,55 ± 29,55	346,99 ± 65,91	290,82 ± 34,43
PEA	137,64 ± 19,64	164,78 ± 42,63	151,70 ± 31,62
Thr	94,04 ± 13,67	129,82 ± 13,03	111,54 ± 14,82
1MHis	0,70 ± 0,09	0,68 ± 0,08	0,56 ± 0,09
Ctr	33,79 ± 3,87	31,72 ± 2,59	32,53 ± 4,14
Arg	26,15 ± 2,89	29,67 ± 2,06	26,04 ± 3,10
bAla	5,56 ± 0,73	8,48 ± 1,35	3,28 ± 0,68*†
Ala	350,71 ± 35,26	306,26 ± 28,36	243,90 ± 25,71*
Tau	1476,21 ± 149,87	1540,94 ± 195,53	1449,58 ± 207,81
bABA	1,02 ± 0,15	0,99 ± 0,10	1,10 ± 0,17
GABA	2,75 ± 0,48	43,44 ± 40,93	2,44 ± 0,22
Tyr	18,17 ± 2,07	14,67 ± 1,26	13,46 ± 1,51
aABA	2,39 ± 0,34	8,65 ± 0,96*	7,41 ± 1,20*
EA	9,84 ± 1,36	9,11 ± 1,02	6,85 ± 1,02
Val	45,14 ± 4,62	42,09 ± 3,31	41,10 ± 4,09
Met	10,00 ± 0,94	10,39 ± 0,63	9,32 ± 1,08
Ctn	7,40 ± 1,45	9,09 ± 2,30	3,99 ± 0,48*†
Trp	5,43 ± 2,66	3,31 ± 0,46	2,84 ± 0,29
Phe	18,80 ± 1,92	18,08 ± 1,02	15,87 ± 2,03
Ile	24,63 ± 2,54	23,45 ± 1,47	20,05 ± 2,29
Leu	31,04 ± 5,86	32,48 ± 2,69	34,55 ± 4,18
Orn	15,41 ± 2,68	13,88 ± 1,38	17,47 ± 0,97
Lys	66,34 ± 12,66	84,19 ± 7,43	98,51 ± 9,37

* $p < 0,05$ по отношению к контролю.

† $p < 0,05$ по отношению к АУ стрессу.

* $p < 0.05$ relative to control.

† $p < 0.05$ relative to AU stress.

рованы с контролем), альфа-аминомасляной и альфа-аминоадипиновой кислотой (отрицательная связь). Корень 2, по которому различались между собой группы стрессированных животных, в наиболее значительной степени связан с уровнями альфа-аминоадипиновой кислоты, треонина (положительная связь, более высокие уровни характерны для животных группы АУ+24) и альфа-аминомасляной кислоты и бета-аланина (отрицательная связь).

Следовательно, в опытных группах в условиях АУ стресса эффекты в БеЖТ, как и в БЖТ, связаны в наибольшей степени с влиянием на превращения серосодержащих аминокислот, хотя и менее выражены.

Заключение

Установлено, что эффекты кратковременного АУ стресса, повторяющегося ежедневно в течение 7 суток, проявляются изменениями метаболизма свободных аминокислот, которые более выражены в БЖТ, чем в БеЖТ, что можно расценивать

как более активную метаболическую реакцию БЖТ на воздействие стресса. Адаптация к стрессорному воздействию проявляется: в БЖТ – активацией процессов транссульфурирования и повышением концентрации АРУЦ; в БеЖТ – менее значительной активацией процессов транссульфурирования.

Представленные результаты являются доказательством участия БЖТ в механизмах оптимизации метаболизма в стрессорный и постстрессорный периоды, которое проявляется в активации метаболизма гомоцистеина и утилизации АРУЦ, что может играть защитную роль при развитии ожирения, диабета, а также адаптации организма к стрессу. Представляет интерес изучение эффектов других видов стресса, включая холодное воздействие, поскольку АУ стресс является весьма специфическим эмоциональным воздействием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список цитированных источников

1. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. / A. Gavalda-Navarro, J. Villarroya, R [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2022. – Vol.23(1). – P. 31–41. doi: 10.1007/s11154-021-09640-6.
2. Bornstein, M. R. Comprehensive quantification of metabolic flux during acute cold stress in mice. / M. R. Bornstein // *Cell Metab.* – 2023. – Vol. 35, № 11. – P. 2077–2092. doi: 10.1016/j.cmet.2023.09.002.
3. The Effects of Graded Levels of Calorie Restriction: XIV. Global Metabolomics Screen Reveals Brown Adipose Tissue Changes in Amino Acids, Catecholamines, and Antioxidants After Short-Term Restriction in C57BL/6 Mice. / C. L. Green [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2020. – Vol. 75, № 2. P. 218–229. doi: 10.1093/gerona/glz023.
4. Vidal, P. Exercise-Induced Adaptations to Adipose Tissue Thermogenesis. / P. Vidal, K. I. Stanford // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 270. doi: 10.3389/fendo.2020.00270.
5. Viljoen, F. P. An optimized method for the analysis of corticosterone in rat plasma by UV-HPLC / F. P. Viljoen, L. Brand, E. J. Smit // *Medical Technol.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 39–42.
6. Дорошенко, Е. М. Исследование спектра свободных аминокислот сыворотки крови и печени методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е. М. Дорошенко, О. М. Балаева-Тихомирова // *Вестник ВДУ.* – 2023. – № 4 (121). – С. 30–36.
7. Katsouda, A. Reduced adipose tissue H2S in obesity / A. Katsouda, C. Szabo, A. Papapetropoulos // *Pharmacol Res.* – 2018. Vol. 128. P. 190–199. doi: 10.1016/j.phrs.2017.09.023.
8. Cysteine depletion triggers adipose tissue thermogenesis and weight loss / A. H. Lee [et al.] // *Nat Metab.* – 2025. – Vol. 6. – P. 1204–1222. doi: 10.1038/s42255-025-01297-8.
9. Quantitative Analysis of the Whole-Body Metabolic Fate of Branched-Chain Amino Acids. / M. D. Neinast [et al.] // *Cell Metab.* – 2019. – Vol. 29, № 2. – P. 417–429. doi: 10.1016/j.cmet.2018.10.013.

10. BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44 / T. Yoneshiro [et al.] // *Nature.* – 2019. – Vol. 572. – P. 614–619. doi: 10.1038/s41586-019-1503-x.
11. BCAA-nitrogen flux in brown fat controls metabolic health independent of thermogenesis / A. R. P. Verkerke [et al.] // *Cell.* – 2024. – Vol. 187(10). – P. 2359–2374. doi: 10.1016/j.cell.2024.03.030.

References

1. Gavalda-Navarro A, Villarroya J, Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022. Feb;23(1). P. 31–41. DOI: 10.1007/s11154-021-09640-6.
2. Bornstein MR, Neinast MD, Zeng X, Chu Q, Axsom J, Thorshiem C, Li K, Blair MC, Rabinowitz JD, Arany Z. Comprehensive quantification of metabolic flux during acute cold stress in mice. *Cell Metab.* 2023 Nov 7;35(11):2077-2092.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.09.002.
3. Green CL, Mitchell SE, Derous D, Wang Y, Chen L, Han JJ, Promislow DEL, Lusseau D, Douglas A, Speakman JR. The Effects of Graded Levels of Calorie Restriction: XIV. Global Metabolomics Screen Reveals Brown Adipose Tissue Changes in Amino Acids, Catecholamines, and Antioxidants After Short-Term Restriction in C57BL/6 Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Jan 20;75(2):218-229. DOI: 10.1093/gerona/glz023.
4. Vidal P, Stanford KI. Exercise-Induced Adaptations to Adipose Tissue Thermogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:270. DOI: 10.3389/fendo.2020.00270.
5. Viljoen FP, Brand L, Smit EJ. An optimized method for the analysis of corticosterone in rat plasma by UV-HPLC. *Medical Technol.* 2012.26 (2):39-42.
6. Doroschenko EM, Balaeva-Tihomirova OM. Issledovanie spektra svobodnykh aminokislot v syvorotke krovi i pečeni metodom vysokoeffektivnoy zhidkostnoy chromatografii. [Study of the spectrum of free amino acids in blood serum

- and liver by high-performance liquid chromatography]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo Universiteta [Bulletin of Vitebsk State University] 2023; 4(121): 30–36 (in Russian).
- 7 Katsouda A, Szabo C, Papapetropoulos A. Reduced adipose tissue H₂S in obesity. *Pharmacol Res.* 2018 Feb;128:190-199. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.09.023.
 - 8 Lee AH, Orliaguet L, Youm YH, Maeda R, Dlugos T, Lei Y, Coman D, Shchukina I, Andhey PS, Smith SR, Ravussin E, Stadler K, Chen B, Artyomov MN, Hyder F, Horvath TL, Schneeberger M, Sugiura Y, Dixit VD. Cysteine depletion triggers adipose tissue thermogenesis and weight loss. *Nat Metab.* 2025 Jun;7(6):1204-1222. DOI: 10.1038/s42255-025-01297-8.
 - 9 Neinast MD, Jang C, Hui S, Murashige DS, Chu Q, Morscher RJ, Li X, Zhan L, White E, Anthony TG, Rabinowitz JD, Arany Z. Quantitative Analysis of the Whole-Body Metabolic Fate of Branched-Chain Amino Acids. *Cell Metab.* 2019 Feb 5;29(2):417-429.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.10.013.
 - 10 Yoneshiro T, Wang Q, Tajima K, Matsushita M, Maki H, Igarashi K, Dai Z, White PJ, McGarrah RW, Ilkayeva OR, Del-ey Y, Oguri Y, Kuroda M, Ikeda K, Li H, Ueno A, Ohishi M, Ishikawa T, Kim K, Chen Y, Sponton CH, Pradhan RN, Majd H, Greiner VJ, Yoneshiro M, Brown Z, Chondronikola M, Takahashi H, Goto T, Kawada T, Sidossis L, Szoka FC, McManus MT, Saito M, Soga T, Kajimura S. BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44. *Nature.* 2019 Aug;572(7771):614-619. DOI: 10.1038/s41586-019-1503-x.
 - 11 Verkerke ARP, Wang D, Yoshida N, Taxin ZH, Shi X, Zheng S, Li Y, Auger C, Oikawa S, Yook JS, Granath-Panelo M, He W, Zhang GF, Matsushita M, Saito M, Gerszten RE, Mills EL, Banks AS, Ishihama Y, White PJ, McGarrah RW, Yoneshiro T, Kajimura S. BCAA-nitrogen flux in brown fat controls metabolic health independent of thermogenesis. *Cell.* 2024 May 9;187(10):2359-2374.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2024.03.030.

EFFECTS OF CHRONIC AUDIOGENIC STRESS ON THE METABOLIC PROFILE OF FREE AMINO ACIDS IN BROWN AND WHITE ADIPOSE TISSUE OF RATS DURING ACUTE STRESS AND POST-STRESS PERIODS

L. I. Nadolnik¹, E. M. Doroshenko², V. Ch. Polubok¹,
V. A. Gurinovich¹, A. V. Shuriberko¹

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus;*

²*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

Background. Currently, there is no clear understanding of the mechanisms by which adipose tissue participates in the body's adaptation to stress. Therefore, it is important to study metabolic changes in brown and white adipose tissue exposed to various stressors.

Objective. To conduct a comparative study of the effects of daily short-term audiogenic (AC) stress on the metabolic profile of free amino acids in brown and white adipose tissue in rats.

Materials and Methods. The study was performed on female rats exposed to 30-minute audiogenic (AC) stress (102 dB) daily for 7 days. Free amino acid concentrations in brown (BAT) and white (WAT) adipose tissue samples were determined using high-performance liquid chromatography immediately after the stressor was terminated and after a 24-hour recovery period.

Results. It was found that exposure to AU stress increased α -aminobutyric acid levels in BAT more significantly than in WAT, while cystathionine levels decreased, indicating activation of the transsulfuration reaction. Only in BAT, after a 24-hour post-stress period, did levels of valine, isoleucine, and leucine increase, which we interpret as activation of their utilization during stress. Discrimination between groups in BAT was determined by levels of α -aminobutyrate, histidine, alanine, threonine, glutamine, asparagine, and α -amino adipic acid, while in leAT, it was determined by levels of phosphoserine, beta-alanine, α -aminobutyrate, threonine, and α -amino adipic acid.

Conclusion. Exposure to AU stress has a more pronounced effect on the free AA pool in BAT than in WAT, which is manifested by activation of transsulfuration and an increase in the concentration of BCAA.

Keywords: audiogenic stress, post-stress period, brown adipose tissue, white adipose tissue, free amino acids.

For citation: Nadolnik L.I., Doroshenko E.M., Polubok V.Ch., Gurinovich V.A., Shuriberko A.V. Effects of chronic audiogenic stress on the metabolic profile of free amino acids in brown and white adipose tissue of rats during acute stress and post-stress periods. *Biochemistry and molecular biology.* 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 42–49 (in Russian).

Поступила 15.10.2025

ВЛИЯНИЕ ГРАВИСТИМУЛЯЦИИ И ФИТОГОРМОНОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ АУКСИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ В КЛЕТКАХ ВЕРХУШЕЧНЫХ ЛИСТЬЕВ ТОМАТОВ

С. В. Суховеева, Е. М. Кабачевская

ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,
Минск, Республика Беларусь

Введение. Гравитропизм растений обусловлен асимметричным распределением фитогормона ауксина. К основным белкам ауксиновой сигнализации относят рецептор TIR1, семейства белков SAUR, LAX и PIN1. Кроме ауксина регуляторами ростовых процессов являются фитогормоны этилен и брассиностероиды.

Цель исследования. Выяснить изменяется ли экспрессионная активность генов белков ауксинового сигнала и его транспорта в клетках листьев томата при воздействии гравистимуляции и фитогормонов.

Материалы и методы. Исследования проводили на верхушечных листьях растений томата, которые подвергались гравистимуляции путем поворота на 90° относительно гравитационного вектора Земли. Уровень экспрессии генов оценивался с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты. Гравитационный сигнал в клетках листьев томата каскадно увеличивал уровень относительной экспрессии генов *TIR1*, *SAUR32(15)*, *SAUR58*, *LAX1*, *PIN1*, ассоциированных с ауксиновой сигнализацией. Эпин значительно усиливал экспрессию исследуемых генов, а этифен ингибировал их активность.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значимости молекулярно-генетических механизмов в восприятии и передаче гравитационного сигнала у растений.

Ключевые слова: гравитропизм, листья томата, экспрессия генов, ауксин, эпин, этилен.

Для цитирования: Суховеева, С. В. Влияние гравистимуляции и фитогормонов на экспрессию генов ауксин-чувствительных белков в клетках верхушечных листьев томатов / С. В. Суховеева, Е. М. Кабачевская // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 50–55.

Введение

Растения постоянно находятся под действием силы земного притяжения, что делает этот фактор внешней среды одним из самых важных для их роста, развития и адаптации к окружающей среде. Гравитационное поле Земли представляет собой направленный сигнал, определяя ориентацию органов растений в пространстве. Корни растений растут в направлении к центру Земли, тем самым проявляя положительный гравитропизм. У побегов растений рост наблюдается обратно вектору силы тяжести и для них характерен отрицательный гравитропизм. Благодаря гравитропизму растения получают возможность наиболее оптимального расположения своих органов в среде обитания для эффективного обеспечения своих процессов жизнедеятельности.

Отклонение оси органа от свойственного ему направления роста на тот или иной угол при гравистимуляции инициирует развитие гравитропического ответа у растений, проявляющегося двигательной активностью листьев и ростовым изгибом стебля растения [1]. Клеточной основой для локализованного деления клеток, их элонгации и дифференциации растительной ткани при грави-

тропизме является асимметричное распределение фитогормона ауксина (индолил-3-уксусная кислота, ИУК) в радиальном направлении [2].

Одним из основных белков ауксиновой сигнализации является рецептор TIR1 (Transport Inhibitor Resistant 1). TIR1 относится к семейству F-box белков, которые вместе с белками AFB (Auxin Signaling F-Box) образуют рецепторный комплекс для растительного гормона ауксина [3, 4] и способствуют экспрессии генов ауксинового ответа [5]. ИУК связывается с TIR1 и активирует E3-лигазу убиквитинового комплекса, что приводит к деградации белков Aux/IAA (Auxin/Indole-3-Acetic Acid) [6]. Aux/IAA белки являются негативными регуляторами ауксин-зависимой экспрессии генов, благодаря своей способности к связыванию с белками ARF (Auxin Response Factor) [7].

Транспорт ауксина между клетками главным образом осуществляется белками семейств AUX/LAX (Auxin-insensitive1/Like Aux1) и PIN (PIN-formed) [8]. Белки AUX/LAX – семейство мембранных белков, которые используют протонный градиент для обеспечения притока ИУК из межклеточного пространства внутрь клетки. Эти белки относятся к семейству пермеаз ауксина и имеют

структурное сходство с другими транспортерами суперсемейства аминокислот-полиаминов-органокатионов. Белок LAX1 функционирует как трансмембранный переносчик ИУК и участвует в дифференцировке сосудов в тканях корня и побега растений [9]. PIN-белки также выполняют функцию переносчиков ауксина, играя ключевую роль в его направленном межклеточном транспорте, известном как полярный транспорт ауксина. Асимметричная локализация этих белков на плазматических мембранах растительных клеток способствует созданию градиентов ауксина. Структура PIN характеризуется наличием центрального гидрофильного домена между двумя гидрофобными доменами, пронизывающими мембрану. Активность PIN-белков регулируется на нескольких уровнях, включая транскрипцию генов, стабильность белка, субклеточную локализацию и транспортную активность, что позволяет динамически модулировать распределение ауксина, необходимого для различных процессов развития и формирования ответных реакций на раздражители окружающей среды. Один из основных представителей данного семейства – PIN1 способствует оттоку ИУК, снижая концентрацию ауксина в клетках [10].

В литературе имеется информация об увеличенной экспрессии в растительных тканях генов *Small Auxin Upregulated RNA (SAUR)* при действии ауксинов [11]. Белки SAUR способствуют изменению уровня активности фосфатаз и H^+ -АТФаз, что приводит к размягчению клеточной стенки и, в последствии, к регулированию скорости роста клеток растяжением [12], участвуют в активации или ингибировании скорости роста клеток удлинением [13, 14]. Выявлена способность N-конца белка SAUR-AC1 связываться с кальмодулином [7].

Кроме ауксина регуляторами ростовых процессов являются фитогормоны этилен и брассиностероиды (БС). Этилен обладает ретардантными свойствами и ингибирует многие ростовые процессы, хотя в определенных условиях может стимулировать некоторые ростовые ответы [15]. БС представляют собой класс фитогормонов, участвующих в адаптации растений к действию различных факторов среды, в том числе за счет регуляции их роста [16].

Быстрая реакция растительного организма на изменение положения органа в пространстве, проявляющаяся на уровне транскрипционных процессов, подчеркивает важную роль молекулярно-генетических механизмов в восприятии и передаче гравитационных сигналов. Нехватка информации именно о гравитропических реакциях в листьях до настоящего времени представляет собой суще-

ственный пробел в научных знаниях, учитывая, что основная масса исследований исторически сосредоточена на изучении реакций стеблей и корней. Исследования, фокусирующиеся на листовом аппарате, способны дополнить существующие представления о гормональной регуляции, транспортных процессах и сигнальных путях, задействованных в адаптации растения к изменению ориентации в пространстве. В конечном счёте, это позволит не только выстроить более целостную модель гравитропизма, но и разработать новые стратегии повышения урожайности и устойчивости сельскохозяйственных культур.

Цель исследования. Выяснить изменяется ли экспрессионная активность генов белков ауксинового сигнала *TIR1*, *SAUR32(15)*, *SAUR58* и его транспорта *LAX1*, *PIN1* в клетках листьев томата при воздействии гравистимуляции и фитогормонов.

Материалы и методы

Исследования проводили на верхушечных листьях взрослых растений томата (*Lycopersicon esculentum* L.) сорта Л1 белорусской селекции в возрасте 50 дней. Растения выращивали при 16-часовом световом дне и освещении полихроматическим белым светом (40 Вт, 150 мкмоль $m^{-2}s^{-1}$), при температуре + 24 °С. Гравистимуляция проводилась путем поворота растений на 90° относительно гравитационного вектора Земли. В таком горизонтальном положении растения выдерживались различные интервалы времени: 0,25, 0,5, 1, 3, 6ч. Положение растений из контрольной группы относительно гравитационного вектора Земли не изменялось. С целью исключения побочного эффекта изменений условий освещенности после поворота растений горизонтально и возможного развития дополнительной фототропической реакции гравистимуляция проводилась в темноте. При этом гравистимуляции предшествовала предварительная адаптация растений к темноте в течение 24 ч [17]. Часть опытных растений подвергали экзогенной обработке изучаемыми фитогормонами путем прикосновения в течение 1 мин к верхушечным листьям растений ватного диска, смоченного раствором экзогенного этилен-продуцента этефона (2-хлорэтилфосфоновой кислоты) в концентрации 0,7 мМ или раствором синтетического БС 24-эпибрассинолида эпина (0,1 мМ), или чистой дистиллированной водой в течение 8 дней по одному разу в сутки. Для приготовления раствора этефона (Sigma, Германия) и эпина (ОАО «Белреахим») использовали дистиллированную воду. Обработка растений проводилась до гравистимуляции и адаптации к темноте. Контролем служили листья растений, не подвергшиеся

гравистимуляции и находящиеся в темноте тот же период времени, что и гравистимулированные растения.

Отбор растительной ткани проводился на неактивном для фоторецепторов растений тусклом зеленом свете (лампа накаливания 15 Вт, стеклянный светофильтр с максимумом пропускания 470–605 нм, 0,45 мкмоль·м⁻²·с⁻¹). Выделение общей рибонуклеиновой кислоты (РНК) из клеток листьев проводили с использованием TRI Reagent в соответствии с коммерческим протоколом компании-производителя (Sigma-Aldrich, Германия) [18]. Содержание нуклеиновых кислот в полученных препаратах оценивали спектрометрическим методом на спектрофотометре NanoDrop 2000c UV-Vis (Thermo Fisher Scientific) бескуветным способом путём измерения поглощения раствора при 260, 280, 320 нм. Препараты комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) получали на матрице общей РНК с использованием случайных гексамерных праймеров и обратной транскриптазы производства Thermo Fisher Scientific Baltics (Литва) в соответствии с протоколом производителя на амплификаторе Thermocycler T1 (Analytik Jena Biometra) [19].

ПЦР проводили в термоциклере “CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System” (Био-Рад, США) с использованием набора “Luna® Universal qPCR Master Mix” (New England BioLabs Inc., Великобритания). Для оценки экспрессии генов *TIR1*, *LAX*, *SIPIN*, *SAUR32*, *SAUR58* в клетках верхушечных листьев растений томата использовали следующие пары праймеров: TIR_S3 AGGTCTTATCCATGGCTTGA, TIR_A3 TAGCAGCAAGTCCATCAGTA; LAX1_S1 GATACATTTGGCCTTTTCGC, LAX1_A1 CTGGTGGAAGTGAAGGTTTG; SLPIN1_S1 CCAAGGATCATAGCATGTGG, SLPIN1_A1 GCCACGTGTAATAGAGTTCC; SAUR32(15)_F TGTC TGGCTCTTACAAAACCCT, SAUR32(15)_R AAGGCCAAGGATCAGAAGCC; SAUR58_F GGT CATGATGGAGAAGAACACAC, SAUR58_R GATGTCCGGTGGCATGAGTT. Расчет и анализ полученных данных проводили с использованием компьютерной программы расчета относительной экспрессии генов REST-MCS (Relative Expression Software Tool, Multiple Condition Solver (version 2) [20]. В качестве гена-нормализатора использовали ген *18S rRNA* (18S rRNA_S CGACCCGCGAAGCTCGTTTT, 18S rRNA_A GGGAGGGCTGTTCGATTGTAGTATT).

Представлены результаты экспериментов из 3–6 биологических повторностей. Статистические достоверными признавались данные при величине $p \leq 0,05$.

Результаты

В ходе проведенных экспериментов были зарегистрированы изменения содержания транскриптов генов *SAUR32(15)*, *SAUR58*, *PIN1*, *LAX1*, *TIR1* в клетках листьев растений томата при воздействии гравистимуляции, гравистимуляции и эпина, гравистимуляции и этефона. По экспрессии исследуемых генов ауксиновой сигнализации были построены обобщающие графики, где уровень их относительной экспрессии был выражен в процентном соотношении (рисунок 1). Из рисунка 1А следует, что через 0,25–1 ч гравистимуляции наблюдались изменения экспрессии для двух генов белков ранней ауксиновой сигнализации *Saur15(32)* и *Saur58* (0,25 ч), белков-транспортёров ауксина в клетку *LAX1* и из клетки *PIN1* (1 ч). Также в этот период времени наблюдался первый пик экспрессии гена рецептора ауксина *TIR1* (0,5 ч), второй пик которого регистрировался к 3 ч стимуляции гравитропического изгиба (рисунок 1А). При влиянии гравистимула на обработанные эпином растения наблюдалось увеличение уровня относительной экспрессии всех вышеперечисленных генов, причем максимум в экспрессии сдвигался на более ранний период или был большим по амплитуде (рисунок 1В). В то же время, при действии этефона и последующем воздействии гравистимуляции увеличение экспрессионной активности ауксин-зависимых генов было значительно менее выражено по сравнению с другими обработками или даже ингибировалось (рисунок 1С).

В научной литературе предоставлен значительный объем информации о регуляторной роли ауксина в экспрессии генов. Увеличение экспрессии некоторых из них детектируется в активных зонах роста стебля и корней растений в течение 2–5 мин после начала воздействия ИУК [21]. Эти гены, активация которых протекает без участия ауксин-индуцированного синтеза белков, принято относить к группе ранних генов или группе генов первичного ответа. К их числу относятся гены таких семейств как *Aux/IAA*, *SAUR* и *GH3*.

У арабидопсиса выявлено более 70 SAUR генов, многие из которых организованы в кластеры [7]. В томатах семейство SAUR менее изучено. Активация генов SAUR в листьях томата в наших исследованиях регистрируется также быстро — через 15 мин (0,25 ч) после стимуляции гравитропического ответа.

Роль рецептора ауксина белка TIR1 в развитии гравитропического ответа в корнях растений арабидопсиса была показана в 2013 г. П. Бастером [22]. Был проведен генетический анализ рецепторов TIR1 в корнях арабидопсиса, из которого был

сделан вывод о том, что потеря любого из 6 белков TIR1 в мутантных линиях растений приводит к замедлению гравитропического ответа корня [23]. Тем не менее следует заметить, что растения арабидопсиса, дефектные по гену TIR1, не проявляют специфичного фенотипа. Лишь множественная мутация по генам TIR1, AFB1, AFB2 и AFB3 (три последних гена являются близкими гомологами TIR1) приводит к развитию дефектного фенотипа [7]. Выявленная в нашей работе активация экспрессии гена TIR1 в клетках листьев томата при гравистимуляции указывает на универсальность роли TIR1 в формировании гравитропического ответа в подземных и надземных органах растений, в том числе и в листьях.

Ранее сообщалось, что семейство генов *AUX1/LAX* состоит из четырёх членов *AUX1*, *LAX1*, *LAX2* и *LAX3*, которые на 75–80 % сходны между собой по структуре [24]. На примере растений арабидопсиса показано, что мутации в генах этого семейства приводят к связанным с ауксином дефектам развития. Основополагающий член этого семейства, *AUX1*, был хорошо изучен, и было доказано, что он регулирует гравитропизм корней. *AUX1*, *LAX1* и *LAX2* необходимы для филлотаксиса – упорядоченного расположения листьев и цветов вокруг стебля растения [24]. Известно, что белок PIN2 обеспечивает транспорт ауксина при гравитропизме корней арабидопсиса от кончика корня, где детектируется гравитация, к зоне удлинения, где регулируется рост. Доказано участие белков PIN3 и PIN7 в ответной реакции на гравистимуляцию корней. PIN3 перенаправляет поток ауксина при гравитропизме побегов арабидопсиса. PIN3 имеет аполярное распределение в эндодермальных клетках гипокотилия в отсутствие стимулов. После гравистимуляции PIN3 перемещается на нижнюю сторону эндодермальных клеток, предположительно перенаправляя поток ауксина на нижнюю сторону гипокотилия, где ауксин накапливается, способствует росту и тем самым инициирует изгиб гипокотилия. Интересно, что PIN4 и PIN7 способствуют полярному переносу ауксина в отсутствие PIN3 [25]. При гравистимуляции растений томата нами зарегистрирована экспрессионная активность *LAX1* и *PIN1* в верхушечных листьях, что согласуется с современными представлениям о вовлеченности семейств *AUX/LAX* и *PIN* белков в асимметричном распределении потоков ауксина, приводя-

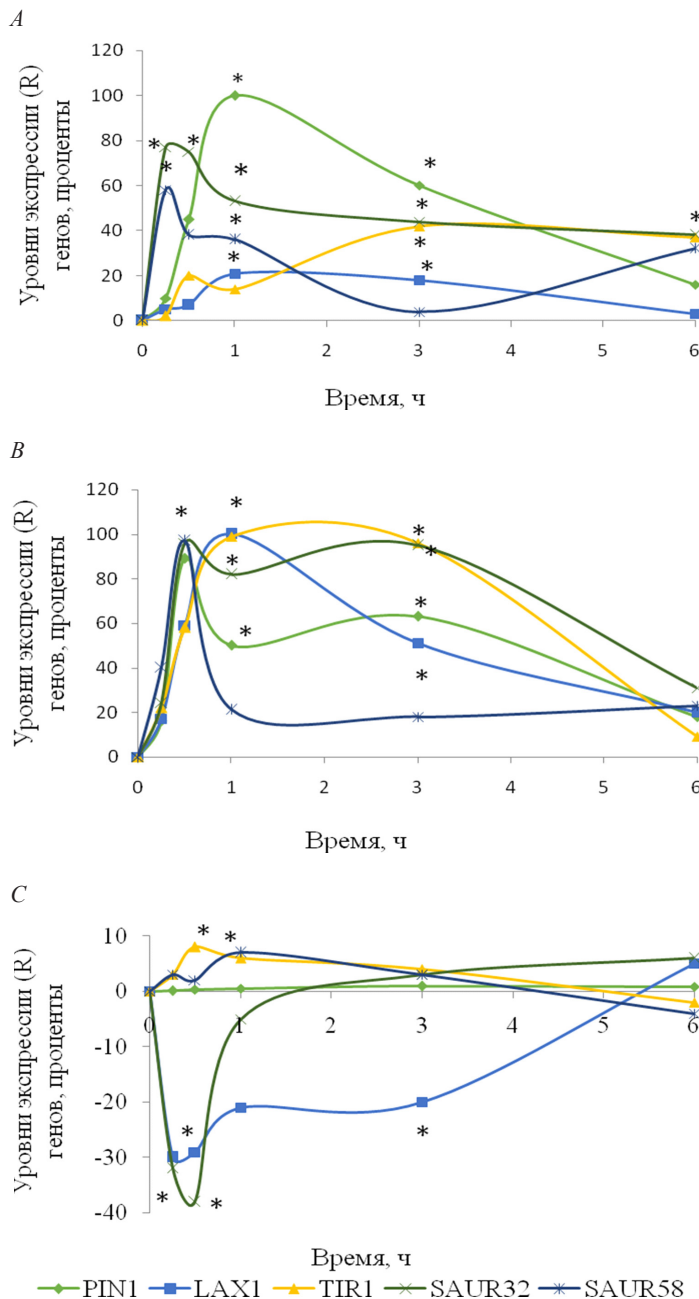


Рисунок 1 — Соотношение изменений уровня экспрессии генов, ассоциированных с ауксиновой сигнализацией, в клетках листьев томата при воздействии: А — гравистимула; В — эпина и гравистимула; С — этефона и гравистимула

Figure 1 — Ratio of changes in the expression level of genes associated with auxin signaling in tomato leaf cells under the influence of: А — gravistimule; В — epin and gravistimule; С — ethephon and gravistimule

щего к изгибу корней и побегов при гравистимуляции.

Заключение

Проведённое исследование продемонстрировало значительную роль фитогормонов классов БС и этилена в формировании гравитропического ответа верхушечных листьев растения томата. В частно-

сти, было выявлено, что предварительная обработка растений БС эпином способствует повышению уровня экспрессии всех изученных генов при воздействии гравистимуляции. При этом максимальный уровень транскрипции у генов *PIN* и *TIR* достигался быстрее (уже через 1 ч после начала гравистимулирующего воздействия). Кроме того, обработка эпином способствовала более интенсивному накоплению транскриптов. В отличие от эффектов эпина, этефон полностью подавлял стимулирующее действие гравистимуляции на экспрессию исследованных генов. Для генов *PIN*, *LAX*, *SAUR32*, *SAUR58* обработка растений томата этефоном не только не вызывала повышения экспрессии

данного гена, но даже ингибировала его по сравнению с контролем. Таким образом, реакция верхушечных листьев томата на гравистимуляцию после предварительной обработки фитогормонами носит разнонаправленный характер: в то время как воздействие эпина значительно усиливает экспрессию ключевых генов, участвующих в формировании гравитропического ответа, этефон оказывает противоположный эффект, значительно ингибируя их активность. Эти данные подчёркивают сложность и многогранность гормональных взаимодействий, регулирующих адаптационные процессы у растений, и могут способствовать более глубокому пониманию молекулярных механизмов гравитропизма.

Список использованных источников

1. Суховеева, С. В. Гравитропная и настическая двигательная активность в надземных органах растений томата / С. В. Суховеева, Е. М. Кабачевская, И. Д. Волотовский // Ботаника (исследования): сб. науч. тр. / Ин-т эксперимент. бот. Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2021. – Вып. 50. – С. 401–410.
2. Friml J. Auxin transport – shaping the plant / J. Friml // Current Opinion in Plant Biology. – 2003. – Vol. 6. – P. 7–12.
3. Weijers, D. Transcriptional responses to the auxin hormone / D. Weijers, D. Wagner // Annu. Review of Plant Biology. – 2016. – Vol. 67. – P. 539–574.
4. Du, M. Rapid auxin-mediated cell expansion / M. Du, E. P. Spalding, W. M. Gray // Annu. Rev. of Plant Biology. – 2020. – Vol. 71. – P. 379–402.
5. Maksimov, I. RNA interference in plant defense systems / I. Maksimov, M. Shein, G. Burkhanova // Plant Physiology. – 2021. – Vol. 68. – 356–370.
6. Dharmasiri, N. Auxin signaling and regulated protein degradation / N. Dharmasiri, M. Estelle // Trends Plant Sci. – 2004. – Vol. 9. – P. 302–308.
7. Root-specific expression of early auxin-regulated / M. Shishova, M. Pahler, F. Stahl [et al.] // Ecological genetics. – 2014. – Vol. 12, iss. 2. – P. 35–46.
8. Efflux-dependent auxin gradients establish the apical-basal axis of Arabidopsis / J. Flirm, A. Vieten, M. Sauer [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 426, iss. 6963. – P. 147–153.
9. A conformational change in the N-terminus of SLC38A9 signals mTORC1 activation / H.-T. Lei, X. Mu, J. Hattne [et al.] // Struct. Lond. Engl. – 2021. – Vol. 29 – P. 426–432.
10. A detailed expression map of the PIN1 auxin transporter in *Arabidopsis thaliana* root / N. Omelyanchuk, V. Kovrizhnykh, E. Oshchepkova [et al.] // BMC Plant Biol. – 2016 – Vol. 16. – P. 5.
11. Arabidopsis SMALL AUXIN UP RNA63 promotes hypocotyl and stamen filament elongation / K. Chae, C. G. Isaacs, P. H. Reeves [et al.] // The Plant J. – 2012. – Vol. 71, iss. 4. – P. 684–697.
12. SAUR inhibition of PP2C-D phosphatases activates plasma membrane H⁺-ATPases to promote cell expansion in Arabidopsis / A. K. Spartz, H. Ren, M. Y. Park [et al.] // Plant Cell. – 2014. – Vol. 26, iss. 5. – P. 2129–2142.
13. Hou K., Wu W., Gan, S. S. SAUR36, a small auxin up RNA gene, is involved in the promotion of leaf senescence in Arabidopsis / K. Hou, W. Wu, S.S. Gan // Plant Physiology. – 2013. – Vol. 161, iss. 2. – P. 1002–1009.
14. Stamm, P. Auxin and gibberellin responsive Arabidopsis SMALL AUXIN UP RNA36 regulates hypocotyl elongation in the light / P. Stamm, P.P. Kumar // Plant Cell Rep. – 2013. – Vol. 32, iss. 6. – P. 759–769.
15. Li N. The dual-and-opposing-effect of ethylene on the negative gravitropism of Arabidopsis inflorescence stem and light-grown hypocotyls / N. Li // Plant Science. – 2008. – Vol. 175. – P. 71–86.
16. Wang, W. The brassinosteroid signaling network – a paradigm of signal integration / W. Wang, M.-Y. Bai, Z.-Y. Wang // Current Opinion in Plant Biology. – 2014. – Vol. 21. – P. 147–153.
17. Maxwell, K. Chlorophyll fluorescence – a practical guide / K. Maxwell, G. N. Johnson // J. of Experimental Botany. – 2000. – Vol. 51. – P. 659–668.
18. Chomczynski, P. A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples / P. Chomczynski // Biotechniques. – 1993. – Vol. 15. – P. 532–537.
19. Irreversible heat inactivation of DNaseI without RNA degradation / I. Wiame, S. Remy, R. Swennen [et al.] // BioTechniques. – 2000. – Vol. 29, iss. 2. – P. 252–256.
20. Pfaffl M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR / M.W. Pfaffl // Nucleic Acids Res. – 2001. – Vol. 29. – Art. № e45.
21. Hagen, G. Auxin-responsive gene expression: genes, promoters and regulatory factors / G. Hagen, T. Guilfoyle // Plant Molecular Biology. – 2002. – Vol. 49, iss. 3/4. – P. 373–385.
22. SCF(TIR1/AFB)-auxin signalling regulates PIN vacuolar trafficking and auxin fluxes during root gravitropism / P. Baster, S. Robert, J. Kleine-Vehn [et al.] // The EMBO J. – 2013. – Vol. 32, iss. 2. – P. 260–274.
23. Genetic analysis of the Arabidopsis TIR1/AFB auxin receptors reveals both overlapping and specialized functions / M. J. Prigge, M. Platre, N. Kadakia [et al.] // eLife. – 2020. – Vol. 9. – P. 54–74.
24. Swarup, R. Developmental Roles of AUX1/LAX Auxin Influx Carriers in Plants / R.Swarup, R. Bhosale // Frontiers in Plant Science – 2019. – Vol. 10 – P. 1–10.
25. PIN-mediated polar auxin transport regulations in plant tropic responses / H. Han, M. Adamowski, L. Qi [et al.] // New Phytol. – 2021. Vol. 232. – P. 510–522.

References

1. Sukhoveeva SV, Kabachevskaya EM, Volotovskiy ID. Gravitropic and nastic motor activity in the aboveground organs of tomato plants. *Botany (research): collection of scientific papers*. 2021;(50):401-410. (in Russian)

- 2 Friml J. Auxin transport – shaping the plant. *Current Opinion in Plant Biology*. 2003; 6 (1): 7-12.
- 3 Weijers D, Wagner D. Transcriptional responses to the auxin hormone. *Annu. Review of Plant Biology*. 2016; (67): 539–574.
- 4 Du M, Spalding EP, Gray WM. Rapid auxin-mediated cell expansion. *Annu. Rev. of Plant Biology*. 2020;(71):379-402.
- 5 Maksimov I, Shein M, Burkhanova G. RNA interference in plant defense systems. *Plant Physiology*. 2021;(68):356–370
- 6 Dharmasiri N, Estelle M. Auxin signaling and regulated protein degradation. *Trends Plant Sci*. 2004;(9):302-308.
- 7 Shishova M, Pahler M, Stahl F. Root-specific expression of early auxin-regulated. *Ecological genetics*. 2014;12 (2): 35–46.
- 8 Flirm J, Vieten A, Sauer M. Efflux-dependent auxin gradients establish the apical-basal axis of Arabidopsis. *Nature*. 2003; 426 (6963):147-153.
- 9 Lei H-T, Mu X, Hattne J. A conformational change in the N-terminus of SLC38A9 signals mTORC1 activation. *Struct. Lond. Engl*. 2021;(29):426-432.
- 10 Omelyanchuk N, Kovrizhnykh V, Oshchepkova E. A detailed expression map of the PIN1 auxin transporter in *Arabidopsis thaliana* root. *BMC Plant Biol*. 2016;(16):5.
- 11 Chae K, Isaacs CG, Reeves PH. Arabidopsis SMALL AUXIN UP RNA63 promotes hypocotyl and stamen filament elongation. *The Plant J*. 2012;71(4):684-697.
- 12 Spartz AK, Ren H, Park MY. SAUR inhibition of PP2C-D phosphatases activates plasma membrane H⁺-ATPases to promote cell expansion in Arabidopsis. *Plant Cell*. 2014;26 (5): 2129-2142.
- 13 Hou K, Wu W, Gan, SS. SAUR36, a small auxin up RNA gene, is involved in the promotion of leaf senescence in Arabidopsis. *Plant Physiology*. 2013;161 (2):1002-1009.
- 14 Stamm P, Kumar PP. Auxin and gibberellin responsive Arabidopsis SMALL AUXIN UP RNA36 regulates hypocotyl elongation in the light. *Plant Cell Rep*. 2013;32 (6):759-769.
- 15 Li N. The dual-and-opposing-effect of ethylene on the negative gravitropism of Arabidopsis inflorescence stem and light-grown hypocotyls. *Plant Science*. 2008;175 (1/2): 71-86.
- 16 Wang W, Bai M-Y, Wang Z-Y. The brassinosteroid signaling network – a paradigm of signal integration. *Current Opinion in Plant Biology*. 2014;(21):147-153.
- 17 Maxwell K, Johnson GN. Chlorophyll fluorescence – a practical guide. *J. of Experimental Botany*. 2000;51 (345):659-668.
- 18 Chomczynski P. A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. *Biotechniques*. 1993;15 (3):532-537.
- 19 Wiame I, Remy S, Swennen R. Irreversible heat inactivation of DNaseI without RNA degradation. *BioTechniques*. 2000; 29 (2): 252-256.
- 20 Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT–PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001. 29 (9): Art. № e45.
- 21 Hagen G, Guilfoyle T. Auxin-responsive gene expression: genes, promoters and regulatory factors. *Plant Molecular Biology*. 2002;49 (3/4):373–385.
- 22 Baster P, Robert S, Kleine-Vehn J. SCF(TIR1/AFB)-auxin signalling regulates PIN vacuolar trafficking and auxin fluxes during root gravitropism. *The EMBO J*. 2013;32 (2):260-274.
- 23 Prigge MJ, Platre M, Kadakia N. Genetic analysis of the Arabidopsis TIR1/AFB auxin receptors reveals both overlapping and specialized functions. *eLife*. 2020; (9): Art. № e54740.
- 24 Swarup R, Bhosale R. Developmental Roles of AUX1/LAX Auxin Influx Carriers in Plants. *Frontiers in Plant Science*. 2019;(10):1-10.
- 25 Han H, Adamowski M, Qi L. PIN-mediated polar auxin transport regulations in plant tropic responses. *New Phytol*. 2021; (232):510-522.

THE INFLUENCE OF GRAVISTIMULATION AND PHYTOHORMONES ON THE EXPRESSION OF AUXIN-RESPONSIVE GENE PROTEINS IN THE CELLS OF TOMATO APICAL LEAVES

S. V. Sukhoveeva, E. M. Kabachevskaya

Institute of Biophysics and Cell Engineering of NAS of Belarus” Minsk, Republic of Belarus

Background. Plant gravitropism is caused by asymmetric distribution of hormone auxin. The proteins involved in auxin signaling include TIR1 receptor, and the SAUR, LAX, and PIN1 protein families. In addition to auxin, growth regulators such as ethylene and brassinosteroids also play a key role in controlling growth processes.

Objective. To determine whether the expression activity of genes related to auxin signal proteins and their transport in tomato leaf cells changes under the influence of gravistimulation and plant hormones.

Material and methods. The studies carried out on the apical leaves of tomato plants, which were subjected to gravitational stimulation by rotating the plants by 90° relative to the gravitational vector of the Earth. The expression level of the target genes was assessed using real-time PCR.

Results. The gravitational signal in tomato leaf cells progressively increased the relative expression levels of the genes *TIR1*, *SAUR32(15)*, *SAUR58*, *LAX1*, and *PIN1*, which are associated with auxin signaling. Epin significantly increased the expression of the genes, while ethephon inhibited their activity.

Conclusions. The obtained results indicate significance of molecular-genetic mechanisms of perception and transmission of gravitational signals in plants.

Key words: gravitropism, tomato leaves, gene expression, auxin, epin, ethylene.

For citation: Sukhoveeva S.V., Kabachevskaya E.M. The influence of gravistimulation and phytohormones on the expression of auxin-responsive gene proteins in the cells of tomato apical leaves. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 50–55 (in Russian).

Поступила 10.09.2025

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПОДГОТОВЛЕННОСТИ

А. В. Чекель¹, О. А. Епишко², В. А. Максимович¹, Н. З. Баиун¹

¹Гродненский государственный университет имени Янки Купалы,
г. Гродно, Республика Беларусь;

²Альгимед Техно, г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Развитие методов молекулярной генетики открыло возможность выявления генетических маркеров, ассоциированных с физическим развитием, выносливостью, скоростными и силовыми качествами, а так же отвечающими за обмен углеводов и жиров.

Цель исследования. Изучить встречаемость полиморфных вариантов генов *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* у лиц молодого возраста, в зависимости от физической активности и физической подготовленности.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись образцы буккального эпителия лиц молодого возраста ($n = 96$) с разным уровнем физической активности и подготовленности в возрасте $20,54 \pm 1,50$ лет. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом ПЦР и ПДРФ-анализа.

Результаты. Получены достоверные различия ($p < 0,05$) в распределении полиморфизма гена *PPARA* по частоте встречаемости носителей с генотипом GG в опытной группе 1 юношей-спортсменов по сравнению с контрольной группой 2 юношей (контроль) и генотипом GC в контрольной группе 2 юношей по сравнению с опытной группой 1 юношей-спортсменов.

Заключение. Выявленные генетические особенности у обследованных групп свидетельствуют о том, что генотип GG гена *PPARA* является одним из генетических маркеров благоприятным для развития физического качества «выносливость», а наличие генотипа GC возможно, приводит к снижению экспрессии гена *PPARA* и, как следствие, к нарушению липидного и углеводного обменов.

Ключевые слова: генетические маркеры, полиморфизм генов, ПЦР, физическая активность, физическая подготовленность.

Для цитирования: Анализ полиморфизма генов *ace*, *actn3*, *ppara* у лиц молодого возраста с разным уровнем физической активности и подготовленности / А. В. Чекель, О. А. Епишко, В. А. Максимович [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 56–62.

Введение

Стремительное развитие науки в области молекулярной и спортивной генетики в последние годы направлено на углубленное изучение организации генома человека и механизмов работы генов, ответственных за проявление физиологических и метаболических функций [1, 2].

В настоящее время описано около 240 генов [3, 4], полиморфизмы которых ассоциированы с развитием и проявлением физических качеств человека, а также морфофункциональных и биохимических показателей, изменяющихся под воздействием физической активности [1, 2, 5–8]. При одинаковых условиях жизнедеятельности, например, режиме учебной, трудовой деятельности, отдыха, физической активности и подготовленности, питания и т.д., физические качества формируются индивидуально и в значительной степени определяются генетическими маркерами [1]. В молекулярной генетике под термином «генетический маркер» понимается определенный аллель (вариант) гена (либо генотип, различные комбинации аллелей и генотипов), ассоциированный с предрасположенностью к развитию какой-либо патологии либо нормального признака (физические качества, биохимические, антропометрические, функциональные, психологические и другие показатели) [2, 9].

В этой связи особый интерес представляет выявление генетических маркеров, ассоциированных с физическим развитием, выносливостью, скоростными и силовыми качествами, а так же отвечающими за углеводный и жировой обмен.

Ген *ACE* кодирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), располагается в локусе 17q23.3, катализирует переход неактивного ангиотензина I в ангиотензин II. АПФ играет важную роль в регуляции артериального давления и поддержании водно-солевого гомеостаза в организме, способен инактивировать брадикинин [4, 10]. Генотип II обуславливает в 7–8 раз большую физическую работоспособность по отношению к генотипу DD [11].

Носители D-аллеля имеют более высокие уровни активности *ACE* плазмы, в сердечной мышце и тканях, что обуславливает повышенный сосудистый тонус, предрасположенность к артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда, скоростно-силовым физическим качествам у мужчин. Носители I-аллеля обладают оптимальным сосудистым тонусом, что обуславливает предрасположенность к выносливости у мужчин и к скоростно-силовым физическим качествам у женщин [12].

Делеция в гене *ACE* ассоциируется с высокой активностью АПФ в скелетных мышцах, поэтому увеличение объема мышечной ткани и, как следствие, физических характеристик характерно для обладателей рецессивного генотипа DD и преобладает у спортсменов, специализирующихся на скоростно-силовых видах спорта. Генотип DD детерминирует более высокое содержание быстрых волокон и относительно низкое содержание медленных волокон в скелетных мышцах по сравнению с представителями ID генотипа. Наличие генотипа II связывают со снижением концентраций фермента в тканях и сыворотке, что характерно у спортсменов, занимающихся выносливыми видами спорта [4]. Аллель D ассоциируют с риском развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний. В результате адаптационной морфофункциональной перестройки сердца у спортсменов-единоборцев в ответ на регулярные интенсивные физические нагрузки, определяющих наиболее высокий уровень максимального систолического объема крови и физической работоспособности в условиях физической нагрузки субмаксимальной мощности, возникает гипертрофия левого желудочка. Гомозиготное состояние аллеля D гена *ACE* (генотип DD) может служить запускающим фактором роста кардиомиоцитов и стимулировать активность симпатического отдела вегетативной нервной системы при длительных физических перегрузках [13].

Ген *ACTN3* локализован на 11-й хромосоме в локусе *11q13.2* и кодирует белок α -актинин-3, который стабилизирует сократительный аппарат быстрых мышечных волокон и участвует в большом количестве метаболических процессов. Наличие R-аллеля свидетельствует о присутствии в скелетных мышцах белка актинина-3, что дает преимущество в проявлении скоростно-силовых физических качеств, а наличие X-аллеля – об отсутствии белка актинина-3 в скелетных мышцах и указывает на преобладающую роль при мышечной работе медленно сокращающихся мышечных волокон, дающих преимущество при длительной работе [2, 14].

По гену *ACTN3* можно судить о наличии быстрых и медленных мышечных волокон. Носители генотипа RR обладают быстрыми мышечными волокнами, но под воздействием тренировок, особенно скоростно-силовых, у них может происходить частичное преобразование этих волокон в медленные, а носители генотипа XX, напротив, имеют меньше быстрых волокон и, как правило, не могут существенно изменить их количество под влиянием тренировок, направленных на развитие скорости и силы. Поэтому наличие аллеля R благоприятно не только для спортсменов скоростно-силовых видов спорта, но и для спортсменов тренирующих выносливость [15]. Генотип RX ассоциирован со скоростно-силовыми способностями и благоприятно влияет на выносливость.

Ген *PPARA* локализован на 22-й хромосоме в локусе *22q13.31* и регулирует экспрессию генов, вовлеченных в жировой и углеводный обмен, а именно в мышцах, сердце, печени и буром жире, регулирует обмен глюкозы и энергетического гомеостаза [16, 17]. Наличие G-аллеля свидетельствует о нормальной утилизации жирных кислот и глюкозы, что обуславливает предрасположенность к выносливости. Носители C-аллеля приводят к снижению экспрессии гена *PPARA*, вследствие чего нарушается регуляция липидного и углеводного обменов [17].

Физические нагрузки увеличивают утилизацию жирных кислот в тканях за счет повышения экспрессии гена *PPARA*, который выше в медленных мышечных волокнах. При изучении полиморфизма гена *PPARA* наиболее значимым является генотип GC полиморфизм 7-го интрона (rs4253778). Замена нуклеотида G на C в положении 2528 гена *PPARA* приводит к снижению экспрессии гена и, как следствие, к нарушению регуляции липидного и углеводного обменов [2, 4].

Цель исследования – изучить встречаемость полиморфных вариантов генов *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* у лиц молодого возраста, в зависимости от физической активности и физической подготовленности.

Материалы и методы

В исследовании с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности приняли участие 96 человек в возрасте от 18 до 25 лет (53 юноши и 43 девушки), в том числе студенты факультета физической культуры и спортивные-профессионалы (вид спорта: греко-римский стиль и вольная борьба) с уровнем квалификации от 1-го разряда до мастера спорта (МС), кандидата в мастера спорта (КМС) и мастера спорта международного класса (МСМК), студенты факультета

биологии и экологии и студенты факультета истории, коммуникации и туризма Учреждения образования «Гродненский университет имени Янки Купалы». Исследуемые были разделены на 4 группы по полу, уровню физической подготовленности (УФП) и коэффициенту физической активности (КФА): группа 1 – юноши-спортсмены (опыт), занимающиеся спортивными единоборствами с высоким уровнем ФП, КФА = 2,17; $n = 37$ (20,89±1,91 лет); группа 2 – юноши (контроль), не занимающиеся профессиональным спортом со средним, выше среднего и высоким уровнем ФП, КФА = 1,47; $n = 16$ (20,69±1,27 лет); группа 3 – девушки-спортсмены (опыт), занимающиеся спортивными единоборствами с высоким уровнем ФП, КФА = 2,00; $n = 20$ (20,45±2,85 лет); груп-

па 4 – девушки (контроль), не занимающиеся профессиональным спортом со средним, выше среднего уровнем ФП, КФА = 1,35; $n = 23$ (19,61±0,58 лет).

Уровень физической подготовленности (УФП) оценивали по комплексу нормативов [18, 19]: бег 100 м, сек; бег 400 м, мин; челночный бег 4*9 м, сек; сгибание – разгибание рук в упоре лежа, кол-во раз; поднимание туловища лежа на спине за 60 сек, для девушек; подтягивание на высокой перекладине, кол-во раз для юношей; прыжок в длину с места, см; бег 30 м, сек для девушек; бег 800 м, мин для юношей.

Уровень физической подготовленности оценивали по десятибалльной шкале: 1–2 балла – низкий (I); 3–4 балла – ниже среднего (II); 5–6 баллов – средний (III); 7–8 баллов – выше среднего (IV); 9–10 баллов – высокий (V).

С целью определения суточных энергозатрат проводили подробное анкетирование исследуемого с учетом времени, затраченного им на сон, учебную и трудовую деятельность, езду в транспорте, гигиенические процедуры, прием пищи, отдых, ходьбу и занятие спортом. Время, затраченное на учебную и трудовую деятельность дифференцировано на время, затраченное на чтение и учебу, перерывы между занятиями, выполнение работы очень легкой, легкой, средней тяжести, тяжелой, очень тяжелой. Время, затраченное на отдых, также дифференцировано на отдых: сидя и стоя, ходьба – на прогулку медленную, в обычном темпе, с грузом 10 кг, в гору (таблица 1) [20]. Таким образом, формируются расчетные данные по физической активности человека в течение суток.

С учетом времени, затраченного на различные виды деятельности, рассчитывается коэффициент физической активности (КФА) в соответствии с формулой 1:

$$КФА = \sum \frac{\text{ккал} \cdot \text{часы}}{24 \text{ часа}}. \quad (1)$$

Согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 180 от 20 ноября 2012 года: Об утверждении санитарных норм и правил «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РБ» [20], население трудоспособного возраста дифференцировано с

Таблица 1 – Анкетирование суточных энергозатрат в зависимости от времени, затраченного на определенный вид деятельности

Table 1 – Survey of daily energy expenditure depending on the time spent on a certain type of activity

Вид деятельности	Суточные энергозатраты		
	ккал/ч	часы	ккал
1. Сон	1,0		
2. Учебная и трудовая деятельность			
– чтение, учеба	1,6		
– перерыв между занятиями	2,8		
– очень легкая работа	1,4		
– легкая работа	1,6		
– работа средней тяжести	1,9		
– тяжелая работа	2,2		
– очень тяжелая работа	2,5		
3. Езда в транспорте	1,5		
4. Гигиенические процедуры (туалет, умывание, ванна)	1,8		
5. Прием пищи	1,5		
6. Отдых			
– отдых сидя, лежащее положение	1,2		
– отдых стоя	1,4		
7. Ходьба			
– прогулка медленная	2,8		
– в обычном темпе	3,2		
– с грузом 10 кг	3,5		
– в гору: в обычном темпе	5,7		
– в гору: быстрая	7,5		
8. Занятия спортом	4,0		
		24*	

Примечание – Знаком * обозначена итоговая сумма 24 часа, которая должна получиться при введении индивидуальных данных испытуемых по физической активности в течение суток

Note – The * sign indicates the total sum for 24 hours, which should be obtained by entering the individual data of the subjects on physical activity during the day.

учетом КФА на следующие группы (5 групп для мужчин и 4 группы для женщин). На основании значения рассчитанного коэффициента физической активности (КФА) определяют принадлежность к одной из групп по уровню физической активности:

I группа – работники преимущественно умственного труда, очень низкая физическая активность, КФА – 1,4;

II группа – работники, занятые легким физическим трудом, низкая физическая активность, КФА – 1,6;

III группа – работники средней тяжести физического труда, средняя физическая активность, КФА – 1,9;

IV группа – работники тяжелого физического труда, высокая физическая активность, КФА – 2,2;

V группа – работники особо тяжелого физического труда, очень высокая физическая активность, КФА – 2,5.

В качестве биопроб для проведения генетического анализа использовали биологический материал в виде буккального эпителия. Соскоб эпителиальных клеток ротовой полости осуществляли стерильным одноразовым пластиковым зондом с хлопковым наконечником. Пробы хранили в холодильнике при температуре +2 °С 7 суток, потом транспортировали в лабораторию на базе филиала «Центр генетики и репродукции» ООО «Альгимед Техно» (Гродно). Выделение нуклеиновых кислот осуществляли с использованием двухпраймерной системы с помощью коммерческих наборов «ALVETPREP» (ООО «Альгимед Техно»), а также проводили молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализа) [21]. Для выявления полиморфизма генов *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* продукт ПЦР дополнительно инкубировали вместе с эндонуклеазой рестрикции согласно таблице 2.

Таблица 2 – Праймеры для амплификации полиморфных вариантов генов *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* [16]

Table 2 – Primers for the amplification of polymorphic variants of the *ACE*, *ACTN3* and *PPARA* genes [21]

Ген	Нуклеотидная последовательность праймеров (прямой и обратный)	Температура обжига, °С	Эндонуклеаза рестрикции
<i>ACTN3</i>	5'-cgcccttcaacaactggctgga-3' 5'-gatgagccccgagacaggcaagg-3'	68	–
	5'-caacactgccccgaggctgactg-3' 5'-catgatggcacctcgctctcgg-3'		
<i>ACE</i>	5'-ctggagaccactcccatccttctct-3' 5'-gatgtggccatcacatccgtcagat-3'	58	TaqI
<i>PPARA</i>	5'-acaatcactccttaaatatggtgg-3' 5'-aagtagggacagacaggaccagta-3'	58	–

Концентрацию и специфичность амплификатов оценивают электрофоретическим методом в 2 % агарозном геле (при напряжении 110–130 В). Для рестрикции амплифицированных участков гена *PPARA* использовали эндонуклеазу рестрикции TaqI, расщепление продукта ПЦР проводили в термостате при 65 °С в течении часа. Продукты рестрикции гена разделяли электрофоретически в 3–4 % агарозном геле (при напряжении 130 В) в 1*ТБЕ буфере при УФ-свете с использованием бромистого этидия на системе гель-документирования [21].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 8.0, а промежуточные расчеты выполнялись при помощи программы Excel 2010. Значимость различий в частоте аллелей сравниваемых выборок определяли с использованием критерия χ^2 , а также использовали точный тест Фишера. В случае если количественные показатели не подчинялись закону нор-

мального распределения, то значимость различий между ними определяли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования полиморфизма генов *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* у лиц молодого возраста с разным уровнем физической активности и подготовленности была проанализирована частота встречаемости генотипов данных генов (таблицы 3, 4).

При сравнительном анализе частоты встречаемости аллельных вариантов генов *ACE* достоверных различий не было выявлено ни в одной из исследуемых групп.

По частоте встречаемости генов *ACE* носителей по генотипу ID превалировала у всех исследуемых групп: опытная группа 1 юношей-спортсменов (59,46 %), контрольная группа 2 юношей

(62,50 %), опытная группа 3 девушек-спортсменок (50,00 %), контрольная группа 4 девушек (69,67 %). Наименее распространенным генотипом у всех исследуемых групп являлся *ACE* DD.

Таблица 3 – Распределение относительной частоты встречаемости (%) генотипов генов *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* в группах юношей с разным уровнем физической активности и подготовленности

Table 3 – Distribution of the relative frequency of occurrence (%) of the genotypes of the *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* genes in groups of young men with different levels of physical activity and fitness

Ген	Генотип	Частота встречаемости, %		Уровни значимости <i>p</i> между группами
		Опыт группа 1 (<i>n</i> = 37)	Контроль группа 2 (<i>n</i> = 16)	
<i>ACE</i>	II	21,62	25,00	–
	ID	59,46	62,50	–
	DD	18,92	12,50	–
<i>ACTN3</i>	RR	0	0	–
	RX	81,08	93,75	–
	XX	18,92	6,25	–
<i>PPARA</i>	GG	86,49	56,25	<0,017
	GC	13,51	37,50	<0,017
	CC	0	6,25	–

Таблица 4 – Распределение относительной частоты встречаемости (%) генотипов генов *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* в группах девушек с разным уровнем физической активности и подготовленности

Table 4 – Distribution of the relative frequency of occurrence (%) of the genotypes of the *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* genes in groups of girls with different levels of physical activity and fitness

Ген	Генотип	Частота встречаемости, %		Уровни значимости <i>p</i> между группами
		Опыт группа 3 (<i>n</i> = 20)	Контроль группа 4 (<i>n</i> = 23)	
<i>ACE</i>	II	35,00	21,74	–
	ID	50,00	69,67	–
	DD	15,00	8,70	–
<i>ACTN3</i>	RR	0	0	–
	RX	90,00	95,65	–
	XX	10,00	4,35	–
<i>PPARA</i>	GG	60	56,52	–
	GC	40	43,48	–
	CC	0	0	–

По результатам наших исследований превалировала частота встречаемости генов *ACTN3* носи-

телей по генотипу RX у всех исследуемых групп: опытная группа 1 юношей-спортсменов (81,08 %), контрольная группа 2 юношей (93,75 %), опытная группа 3 девушек-спортсменок (90,00 %), контрольная группа 4 девушек (95,65 %). Наименее распространенным генотипом у всех исследуемых групп являлся генотип XX гена *ACTN3*.

Носителей с генотипом RR не было выявлено ни в одной из исследуемых групп. Разница в распределении генотипов по генам *ACTN3* достоверных различий не имела ни в одной из исследуемых групп.

При сравнительном анализе частоты встречаемости генов *PPARA* выявлено статистически значимое превалирование носителей с генотипом GG в опытной группе 1 юношей-спортсменов (86,49 %) по сравнению с контрольной группой 2 юношей (56,25 %) и носителей генотипа GC в контрольной группе 2 юношей (37,50 %) по сравнению с опытной группой 1 юношей-спортсменов (13,51 %), $p < 0,05$. У лиц женского пола выявлено увеличение частоты встречаемости генотипа GG в опытной группе 3 девушек-спортсменок (60,00 %) по сравнению с контрольной группой 4 девушек (56,52 %). При сравнительном анализе частоты встречаемости аллельных вариантов генов *PPARA* достоверных различий не было выявлено в исследуемых группах девушек. Генотип CC не был выявлен ни в одной из исследуемых групп.

Заключение

Среди юношей-спортсменов, занимающиеся спортивными единоборствами с высоким уровнем ФП (КФА = 2,17) установлено преобладание носителей генотипа GG гена *PPARA* по сравнению с юношами, не занимающиеся профессиональным спортом со средним, выше среднего и высоким уровнем ФП (КФА = 1,47) ($p < 0,017$), что подтверждает литературные данные о вкладе полиморфной генетической системы в реализации физического качества «выносливость».

Среди юношей, не занимающиеся профессиональным спортом со средним, выше среднего и высоким уровнем ФП, КФА = 1,47, установлено преобладание носителей генотипа GC гена *PPARA* по сравнению с юношами-спортсменами, занимающиеся спортивными единоборствами с высоким уровнем физической подготовки (ФП), КФА = 2,17 ($p < 0,017$), что, может привести к снижению экспрессии гена и, как следствие, к нарушению липидного и углеводного обменов.

Разницы в распределении относительной частоты (%) встречаемости генотипов по генам *ACE*, *ACTN3* в исследуемых группах не выявлено.

Список использованных источников

1. Рогозкин, В. А. Генетические маркеры физической работоспособности человека / В. А. Рогозкин, И. Б. Назаров, В. И. Казаков // Теория и практика физической культуры. – 2000. – № 12. – С. 33–36.
2. Ахметов, И. И. Молекулярная генетика спорта: монография. – М.: Советский спорт, 2009. – 268 с.
3. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006–2007 update / M. S. Bray [et al.] // Med. Sci. Sports exerc. – 2009. – Vol. 41(1). – P. 35–73.
4. Анализ полиморфизма генов *ACE*, *PPARA* и *PPARG* у профессиональных спортсменов-единоборцев / И. Ю. Гробовикова [и др.] // Весці БДПУ. Сер 3. Фізіка. Матэматыка. Інфарматыка. Біялогія. Геаграфія. – 2014. – Т. 79, № 1. – С. 44–56.
5. Оценка суммарного вклада аллелей генов в определение предрасположенности к спорту / И. И. Ахметов [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2008. – №3. – С. 67–72.
6. Генетические маркеры успешности спортивной деятельности как элемент программы генетического мониторинга по определению профиля спортивной деятельности и индивидуализации тренировочного процесса юных спортсменов / Н. Г. Кручинский [и др.] // Инновационные технологии в подготовке спортсменов : материалы 3-й научно-практ. конф. М: ГКУ «ЦСТиСК» Москомспорта. – 2015. – С. 40–43.
7. Bray, M. S. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006–2007 update / M. S. Bray // Med Sci Sports Exerc. – 2009. – Vol. 41(1). – P. 35–73.
8. Janssen, I. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis / I. Janssen, S. B. Heymsfield, R. N. Baumgartner // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 89(2). – P. 465–471.
9. Борисова, А. В. Морфофункциональные критерии отбора юных футболистов : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / А. В. Борисова. – СПб., 2015. – 101 с.
10. Лапшина, Н. Е. Темпы старения мужчин и женщин старше 60 лет в связи с морфофункциональными и некоторыми генетическими особенностями : дис. ... канд. биол. наук : 03.03.02 / Н. Е. Лапшина. – М., 2014. – 156 с.
11. Справочник по генетическому тестированию человека / Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Республиканский центр геномных биотехнологий ; ред. А. В. Кильчевский. – Минск : Институт генетики и цитологии, 2016. – 42 с.
12. Генетические маркеры предрасположенности к занятиям бодибилдингом и фитнесом / И. И. Ахметов [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2008. – № 1. – С. 74–80.
13. Анализ полиморфизма генов *ACE3* и *AMPD1* у юных спортсменов Кабардино-Балкарии / А. М. Шомахова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28247>. – Дата доступа: 12.02.2024.
14. Особенности генома белорусских пловцов высокой квалификации / А. И. Нехвядович [и др.] // Научные труды НИИ физической культуры и спорта Респ. Беларусь / [гл. ред. А. А. Михеев] ; М-во спорта и туризма Респ. Беларусь, Науч.-исслед. ин-т физ. культуры и спорта Респ. Беларусь. – Минск, 2013. – Вып. 12. – С. 114–125.
15. Некоторые аспекты ассоциации генов с высокими спортивными достижениями / И. Б. Моссэ [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 296–303.
16. Частота встречаемости полиморфизмов генов семейства *PPAR* и их взаимосвязь с уровнями липидов у молодых здоровых лиц / Ю. И. Белоус [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 32–38.
17. Генопрофилирование энергообеспечения у спортсменов высокой квалификации на примере биатлона / Н. Г. Кручинский [и др.] // Здоровье для всех. – 2018. – № 2. – С. 9–17.
18. Городилин, С. К. Физическое воспитание студентов [Электронный ресурс] / С. К. Городилин, В. В. Руденник. – Гродно: ГрГУ, 2002. – 80 с.
19. Курамшин, Ю. Ф. Теория и методика физической культуры / Ю. Ф. Курамшин. – М.: Советский спорт, 2004. – 463 с.
20. Об утверждении санитарных норм и правил «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РБ» : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 20 ноября 2012 г., № 180 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. – 2012. – № 8/26679.
21. Генотипирование биологического материала по генам *ACTN3*, *ACE*, *PPARA* методом ПЦР : метод. рекомендации / О. А. Епишко [и др.]. – Минск, 2023. – 10 с.

References

1. Rogozkin VA, Nazarov IB, Kazakov VI. Genetic markers of human physical performance. *Theory and practice of physical culture*. 2000;12:33-36. (in Russian)
2. Akhmetov II. Molecular genetics of sport: monograph. Moscow: *Sovetsky Sport*, 2009:268 p. (in Russian)
3. Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006–2007 update. *Med. Sci. Sportsexerc*. 2009 Jan;41(1):35-73. doi: 10.1249/mss.0b013e3181844179
4. Grobovnikova IU, Lebed TL, Solovieva NG, Melnov SB. Analysis of *ACE*, *PPARA* and *PPARG* gene polymorphism in professional martial arts athletes. *Bulletin of BDPU. Ser. 3. Physics. Mathematics. Informatics. Biology. Geography*. 2014;79(1):44-56. (in Russian)
5. Astratenkova IV, Komkova AI, Akhmetov II, Druzhevskaya AM, Khakimullina AM, Mozhayskaya IA, Shikhova YuV, Khalchitsky SE, Rogozkin VA. Estimation of total contribution of gene alleles to sports predisposition determination. *Theory and practice of physical culture*. 2008;3:67-72. (in Russian)
6. Kruchinsky NG, Melnov SB, Evdolyuk SV, Davydov VYu, Lebed TL, Kozlova AS, Shepelevich NV. Genetic markers of success in sports activities as an element of the genetic monitoring program for determining the profile of sports activities and individualization of the training process of young athletes. *Innovative technologies in the preparation of athletes: materials of the 3rd scientific and practical. conf. M: State Institution «Center for Sports and Sports» of the Moscow Sports Committee*. 2015:40-43. (in Russian)
7. Bray MS. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Jan;41(1):35-73. doi: 10.1249/mss.0b013e3181844179.
8. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000Aug;89(2):465-71. doi: 10.1152/jap-01.2000.89.2.465.
9. Borisova AV. Morphofunctional criteria for the selection of young football players: *diss. ... candidate of medical sciences*. Saint Petersburg. 2015. 101 p. (in Russian)

- 10 Lapshina NE. The rate of aging of men and women over 60 years old in connection with morphofunctional and some genetic features: *diss. ...Cand. Biological Sciences*. Moscow. 2014. 156 p. (in Russian)
- 11 Handbook of Human Genetic Testing. *Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Republican Center for Genomic Biotechnology; ed. A. V. Kilchevsky. Minsk: Institute of Genetics and Cytology, 2016:42 p. (in Russian)*
- 12 Ahmetov II, Dondukovskaya RR, Ryabinkova EK, Topanova AA, Druzhevskaya AM, Mozhayskaya IA, Halchitsky SE, Shihova YV, Nazarenko AY, Astratenkova IV. Genetic markers of predisposition to bodybuilding and fitness. *Theory Practice Physic Cult*. 2008; 1:74-80. (in Russian)
- 13 Shomakhova AM, Sitnikov MN, Bogotova ZI, Bittueva MM, Khandokhov TK, Paritov AY, Gidova EM. Analysis of *ACE3* and *AMPD1* gene polymorphism in young athletes of Kabardino-Balkaria. *Modern problems of science and education*. 2018;6. – Access mode: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28247> (in Russian) Access date: 12.02.2024.
- 14 Nekhyadovich AI, Rybina IL, Gilep AA, Sinelev VA. Peculiarities of the genome of highly qualified Belarusian swimmers. *Scientific works of the Research Institute of Physical Culture and Sports of the Republic of Belarus*. Minsk, 2013;12:114-125. (in Russian)
- 15 Mosse IB, Kilchevsky AV, Kundas LA, Gonchar AL, Minin SL, Zhur KV. Some aspects of gene association with high sport achievements. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii*=*Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017; 21(3):296-303. (in Russian)
- 16 BelousYuI, Yakubova LV, Lovkis ZV, Morgunova EM. Frequency of occurrence of the *PPAR* family gene polymorphisms and their relationship with lipid levels in healthy young individuals. *Problems of health and ecology*. 2022;19(3):32-38. (in Russian)
- 17 Kruchinsky NG, Lebed TL, Marinich VV, Slizh A.A, Shepelevich NV, Evdolyuk SV. Gene-profiling power supply for athletes of high qualification in the example of biathlon. *Health for all*. 2018;2:9-17. (in Russian)
- 18 Gorodilin SK, Rudenik VV. Physical education of students [Electronic resource]. Grodno, 2002:80 p. (in Russian)
- 19 Kuramshin YuF. Theory and Methods of Physical Culture. Moscow: *Sovetsky Sport*, 2004:463 p. (in Russian)
- 20 On the approval of sanitary norms and rules “Nutrition requirements for the population: norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Republic of Belarus”: *resolution of the Ministers of Health of the Republic of Belarus*. Belarus, Nov. 20, 2012, No. 180. *National register of legal acts of the Republic Belarus*. 2012. – No. 8/26679. (in Russian)
- 21 Epishko OA, Zmitrevich SG, Mazurek BG, Brysh NV, Checkel AV. Genotyping of biological material for genes *ACTN3*, *ACE*, *PPARA* by PCR: method. recommendations. Minsk, 2023:10 p. (in Russian)

ANALYSIS OF POLYMORPHISM OF *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* GENES IN YOUNG PEOPLE WITH DIFFERENT LEVELS OF PHYSICAL ACTIVITY AND FITNESS

A. V. Chekel¹, O. A. Epishko², V. A. Maksimovic¹, N. Z. Bashun¹

¹Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

²Algimed Techno, Grodno, Belarus

Background. The development of molecular genetics methods has opened up the possibility of identifying genetic markers associated with physical development, endurance, speed and strength qualities, as well as those responsible for the metabolism of carbohydrates and fats.

Objective. To study the prevalence of polymorphic variants of the *ACE*, *ACTN3*, *PPARA* genes in young people, depending on physical activity and physical fitness.

Material and Methods. The material for the study was samples The study material consisted of buccal epithelial samples from young people ($n = 96$) with different levels of physical activity and fitness at the age of $20,54 \pm 1,50$ years. Molecular-genetic research was conducted using PCR-RFLP analysis.

Results. Reliable differences ($p < 0.05$) were obtained in the distribution of the *PPARA* gene polymorphism by the frequency of occurrence of carriers with the GG genotype in the experimental group of 1 young athletes compared with the control group of 2 young men (control) and the GC genotype in the control group of 2 young men compared with the experimental group of 1 young men-athletes.

Conclusions. The identified genetic features in the examined groups indicate that, the GG genotype of the *PPARA* gene is one of the favorable genetic markers for the development of the physical quality of “endurance”, and the presence of the GC genotype may leads to a decrease in the expression of the *PPARA* gene and, as a consequence, to a disruption of lipid and carbohydrate metabolism.

Keywords: genetic markers, gene polymorphism, PCR, physical activity, physical fitness.

For citation: Chekel AV, Epishko OA, Maksimovic VA, Bashun NZ. Analysis of polymorphism of *ace*, *actn3*, *ppara* genes in young people with different levels of physical activity and fitness. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 56–62 (in Russian).

Поступила 19.03.2025

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В НЕРВНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ

Н. А. Валько, А. Ю. Павлюковец, Н. Е. Максимович, И. А. Курстак

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Введение. Система глутатиона обеспечивает нейтрализацию агентов окислительного стресса, защиту и репарацию повреждённых молекул, в том числе в нервной ткани.

Цель исследования. Анализ актуальных данных, описывающих систему глутатиона, особенности её устройства и функционирования в нервной ткани в условиях нормы и патологии.

Материалы и методы. В ходе работы производился поиск и анализ литературных источников с использованием баз данных: PubMed, MDPI, CyberLeninka, ЭБС Лань.

Результаты. Обеспечение нервной ткани глутатионом является результатом слаженного взаимодействия нейронов, астроцитов и микроглии. Этому способствует наличие специальных механизмов захвата и межклеточного перераспределения предшественников глутатиона.

В условиях патологии прослеживается взаимосвязь между течением заболевания, его проявлениями и изменением уровня глутатиона и функциональной способности факторов, его модулирующих.

В настоящее время перспективными методами терапии заболеваний нервной системы с учётом понимания тканеспецифических особенностей устройства системы глутатиона являются применение N-ацетилцистеина и использование инновационных способов доставки лекарств в виде сочетания транспортирующих микровезикул и ультразвука.

Заключение. Система глутатиона обладает рядом отличительных черт в нервной ткани. Проведённый анализ литературы суммирует существующие данные и создаёт базу для дальнейших исследований.

Ключевые слова: глутатион, нервная ткань, excitatory amino acid transporter, цистеин.

Для цитирования: Особенности строения и функционирования системы глутатиона в нервной ткани в условиях нормы и патологии / Н. А. Валько, А. Ю. Павлюковец, Н. Е. Максимович [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 63–72.

Введение

Одной из систем, направленных на реализацию гомеостаза в организме, является антиоксидантная система. Главная её функция – нейтрализация образующихся в ходе окислительного стресса свободных радикалов, защита и репарация повреждённых клеток. Ввиду того, что окислительный стресс является неотъемлемым звеном патогенеза многих заболеваний, справедливо утверждение, что и направленная на их нейтрализацию антиоксидантная система является универсальным компонентом механизмов саногенеза.

В структуре антиоксидантной системы можно выделить ферментативные и неферментативные компоненты. В контексте физиологии головного мозга наиболее важными из них являются следующие ферменты: супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1), глутатионпероксидаза (GPx) (КФ 1.11.1.9), каталаза (КФ 1.11.1.6) и параоксоназа (КФ 3.1.3.2). В свою очередь из них наибольший

интерес представляет глутатионпероксидаза как элемент одного из ключевых звеньев антиоксидантной системы организма – системы глутатиона.

Понимание структурной и функциональной природы системы глутатиона, а также его роли в физиологии нервной ткани является важным звеном в понимании принципов устройства и работы ЦНС вообще и головного мозга в частности.

Цель исследования. Целью настоящей обзорной статьи является анализ актуальных данных, описывающих систему глутатиона, особенности её устройства и функционирования в нервной ткани в условиях нормы и патологии.

Материалы и методы

В ходе работы над обзором производились анализ и систематизация литературных источников по актуальной тематике с применением электронных баз данных с открытым доступом: PubMed, MDPI, CyberLeninka, ЭБС Лань.

Результаты

Общие аспекты устройства и функционирования системы глутатиона. Глутатион – представляет собой трипептид, состоящий из остатков L-цистеина, L-глутаминовой кислоты и глицина. Тиоловая группа (SH-группа), находящаяся в остатке L-цистеина, является, в свою очередь, функционально значимым ядром молекулы глутатиона, поскольку именно через эту группу раскрываются все известные на сегодняшний день функции глутатиона.

Синтез глутатиона – двухэтапный процесс. В ходе первой реакции под контролем глутамат–цистеинлигазы (GCL) (КФ 6.3.2.2) происходит соединение глутамата и цистеина в γ -L-глутамил-L-цистеин, а в ходе второй реакции под воздействием глутатионсинтетазы (КФ 6.3.2.3) – присоединение глицина с образованием глутатиона. Ввиду более низкого внутриклеточного содержания цистеина в сравнении с глутаматом и глицином именно первая реакция синтеза глутатиона является лимитирующей, и эта же реакция играет роль в саморегуляции синтеза глутатиона, подавляющего по принципу обратной связи активность GCL [1].

Синтез глутатиона осуществляется исключительно в цитоплазме клеток и именно на цитоплазму приходится большая часть глутатиона клетки. Иные компартменты клетки получают уже синтезированный глутатион благодаря трансмембранному переносу. Так, в митохондриях, где глутатион играет важную антиоксидантную роль, он не может синтезироваться ввиду отсутствия глю-цис-лигазы, поэтому туда он поступает путем переноса посредством 2-оксоглутаратного (OGC) и дикарбоксилатного (DIC) переносчиков [2].

Известно, что глутатион (как и система глутатиона в целом) является важным звеном антиоксидантной системы. Классическая интерпретация антиоксидантных свойств системы глутатиона заключается в способности восстанавливать “повреждённые” молекулы, преимущественно белковой природы, а также обезвреживать ряд прооксидантных соединений.

В ходе окислительного стресса активные формы кислорода, дегидрируют различные молекулы, приводя на структурном уровне либо к образованию радикалов в макромолекулах, либо к образованию внутримолекулярных дисульфидных связей (в случае с белками, содержащими остатки цистеина и метионина), меняющих третичную структуру белка и, следовательно, его свойства.

Первой линией процесса восстановления повреждённых молекул являются ферменты класса глутаредоксинов (GRX), также именуемые тиолтрансферазами. Наряду с ещё одним семейством

тиол-содержащих белков – тиоредоксинами (TRX) – они являются основными восстановителями дисульфидных связей внутриклеточных белков, повреждённых в ходе окислительного стресса и апоптоза [3]. Глутаредоксины и тиоредоксины существуют в двух изоформах: цитозольной и митохондриальной – и помимо окислительно-восстановительных процессов также участвуют в регуляции факторов транскрипции [4, 5]. Стоит отметить, что несмотря на высокую функциональную схожесть глутаредоксины считаются более универсальным классом соединений с точки зрения селективности по отношению к субстрату и механизмов реакции [3].

Передавшие атом водорода и окисленные глутаредоксины восстанавливаются непосредственно глутатионом, выступающим для них в роли кофактора и играющего роль основного опосредованного восстановителя тиоловых групп [6]. Претерпевшие дегидрирование две молекулы глутатиона образуют его окисленную форму – GSSG, преобразуемую обратно до двух молекул восстановленного глутатиона ферментом глутатионредуктазой (КФ 1.8.1.7), восстанавливаемой в свою очередь с помощью NADPH.

В условиях окислительного стресса глутатион способен связываться с тиоловыми группами белков, образуя обратимую связь GS-S-белок и предотвращая тем самым их структурно-функциональные повреждения [7], что является вторым механизмом антиоксидантной защиты с его участием. Такой процесс, получивший название S-глутатионилирования, позволяет защищать белки от окислительного стресса и вносит существенный вклад в осуществление редокс-сигналинга и регуляцию активности белков.

Протекторная роль глутатиона в окислительном стрессе также заключается и в непосредственной дезактивации свободных радикалов, осуществляющих молекулярное и клеточное повреждение. Ключевыми агентами клеточного повреждения в ходе окислительного стресса являются супероксид (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород и гидроксильный радикал. Активно вырабатываемый в митохондриях O_2^- превращается под действием марганцевой супероксиддисмутазы (Mn-SOD) в H_2O_2 . Аналогично с образованием H_2O_2 под действием иной супероксиддисмутазы – медно-цинковой (CuZn-SOD) – метаболизируется O_2^- в цитоплазме [8]. Образованная в обоих случаях H_2O_2 успешно нейтрализуется рядом соединений, к которому относятся каталаза, пероксиредоксин (КФ 1.11.1.15) и глутатионпероксидаза (GPx) (ещё одним фермент, входящий в систему глутатиона) [8, 9]. В отношении GPx выделяют 8 изоформ [9]

из которых в организме млекопитающих все относится к селенопротеинам. Глутатионпероксидаза-1 является наиболее распространенной в изоформой глутатионпероксидазы у животных и человека, локализуемая в большей степени в цитоплазме и в меньшей – в митохондриях [10]. Глутатионпероксидаза-1 является глутаредоксин-зависимым фер-

ментом, что позволяет таким образом схема антиоксидантной активности с участием фермента может быть представлена следующим образом: перекись водорода – глутатион редуктаза – глутаредоксин – глутатион – глутатионредуктаза – NADPH.

Описанные выше свойства системы глутатиона могут быть представлены в виде схемы:

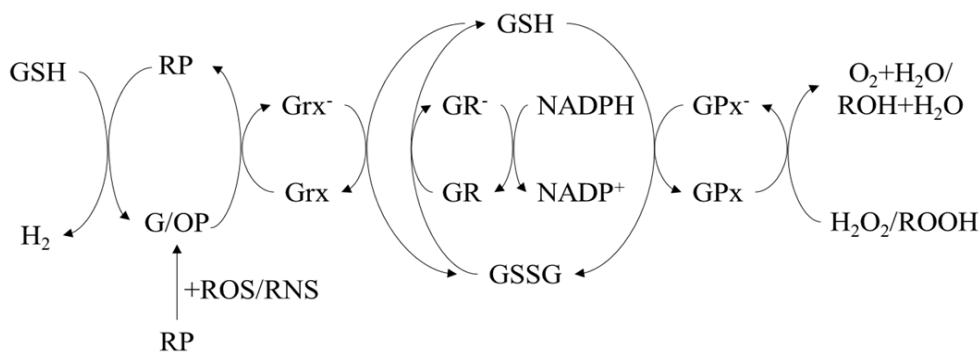


Рисунок 1 – Протективные и антиоксидантные свойства системы глутатиона: CSH – глутатион (восстановленная форма), GSSG – глутатион (окисленная форма), GR – глутатионредуктаза (восстановленная форма), GR⁻ – глутатионредуктаза (окисленная форма), Grx – глутаредоксины (восстановленные формы), Grx⁻ – глутаредоксины (окисленные формы), GPx – глутатионпероксидаза (восстановленная форма), GPx⁻ – глутатионпероксидаза (окисленная форма), ROS – реактивные формы кислорода, RNS – реактивные формы азота, ROOH – гидроперекиси, RP – восстановленный белок, G/OP – глутатионированный/окисленный белок

Figure 1 – Protective and antioxidant properties of the glutathione system: CSH – glutathione (reduced form), GSSG – glutathione (oxidized form), GR – glutathione reductase (reduced form), GR⁻ – glutathione reductase (oxidized form), Grx – glutaredoxins (reduced forms), Grx⁻ – glutaredoxins (oxidized forms), GPx – glutathione peroxidase (reduced form), GPx⁻ – glutathione peroxidase (oxidized form), ROS – reactive oxygen species, RNS – reactive nitrogen species, ROOH – hydroperoxides, RP – reduced protein, G/OP – glutathionated/oxidized protein

Слаженная работа GPx и иных ферментов обеспечивает быструю утилизацию супероксида (O₂⁻) и H₂O₂ (прежде всего в митохондриях), защищая клетку от оксидативного стресса.

Митохондриальное повреждение, свойственное для многих патологических клеточных процессов и является патофизиологическим механизмом цитотоксичности и приводит как к увеличению выработки O₂⁻ и H₂O₂, так и к их активному проникновению в цитоплазму. Накапливаемая в избытке H₂O₂ в ходе реакции Фентона преобразуется в гидроксильный радикал, обладающий наибольшей окислительной способностью среди активных форм кислорода. Кроме того, высвобождаемый из митохондрий O₂⁻ взаимодействует с оксидом азота с образованием пероксинитрита, который является более реактогенным, что обуславливает большее тканевое повреждение [11].

Особенности физиологии системы глутатиона в головном мозге. Головной мозг обладает рядом специфических черт в вопросах функционирования системы глутатиона.

Органом с наибольшей концентрацией глутатиона в организме является печень, что обусловлено

её способностью к преобразованию метионина в цистеин путём транссульфатации. Однако глутатион, синтезированный как в печени, так и в иных органах, не может проникнуть сквозь гематоэнцефалический барьер [12]. Поэтому с целью поддержания уровня глутатиона в нервной ткани существуют различные адаптивные механизмы внутри- и межклеточной регуляции.

Важную роль в обеспечении нейронов (и ряда иных клеток нервной ткани) предшественниками глутатиона играют представители одного из подклассов переносчиков глутамата: переносчики возбуждающих аминокислот – excitatory amino acid transporter (EAAT) [13]. На сегодняшний день известно пять переносчиков глутамата, обладающих определённой клеточной и функциональной специфичностью. EAAT1 и EAAT2 представлены преимущественно в астроглии, EAAT3 специфичен для нейронов в целом, в то время как EAAT4 – для клеток Пуркинье мозжечка, а EAAT5 – для нейронов сетчатки. При этом в функциональном плане важным является то, что из всех представителей данного семейства EAAT3 способен транспортировать в клетку цистеин с той же эффективностью,

что и глутамат [14]. В целом допустимо рассматривать ЕААТ3 в качестве главного регулятора нейронального синтеза глутатиона. В то время, как ЕААТ1 и ЕААТ2 отвечают за транспорт глутамата в астроглию и поддержание его уровня в зоне синаптической щели путём обратного захвата, ЕААТ3 в большей степени опосредует перенос цистеина, лимитирующего синтез глутатиона. Так, в экспериментах *in vivo*, показано, что дефицит ЕААТ3 приводит к снижению уровня глутатиона в мозге, усилению окислительного стресса в гиппокампе, возрастной дисфункции обучения и потере дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции [15].

Такая высокая значимость ЕААТ3 обуславливает важность регуляции его экспрессии и внутриклеточного транспорта. К настоящему времени известен ряд соединений, способных как стимулировать, так и подавлять экспрессию гена ЕААТ3. Экспрессии гена ЕААТ3 повышают регуляторные факторы Nrf2, RFX1 и ATRA [16-18]. В противоположность этому уже в ходе трансляции микроРНК miR-96-5p оказывает ингибирующее действие, что приводит к снижению уровня глутатиона в головном мозге [19].

На посттрансляционном уровне молекулярными факторами, увеличивающими количество ЕААТ3 на мембранах клеток, выступают мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) и Янус-киназа 2 (JAK-2) [20, 21]. Аналогичным эффектом обладает активация таких ферментов, как протеинкиназа C (PKC) (КФ 2.7.11.13) и фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) (КФ 2.7.1.137) [22]. В то же время ассоциированный с переносчиком глутамата белок 3-18 (GTRAP3-18), связывается с ЕААТ3 в эндоплазматическом ретикулеуме и подавляет мембранный транспорт данной молекулы [23]. Так, имеются данные, что у мышей с дефицитом GTRAP3-18 экспрессия ЕААТ3 на клеточной мембране нейронов и уровни цистеина и глутатиона в тканях головного мозга увеличиваются [24]. Кроме того, GTRAP3-18 препятствует росту аксонов и дендритов, и его дефицит приводит в эксперименте у мышей к усиленному нейрогенезу в гиппокампе [25]. Схожим с GTRAP3-18 действием на ЕААТ3 обладает активация АМР-активируемой протеинкиназы (AMPK) [26]. Однако при таком достаточно развитом регуляторном аппарате нейроны не способны самостоятельно поддерживать состояние системы глутатиона и уровень внутриклеточной антиоксидантной защиты. Должные показатели данных параметров могут обеспечиваться исключительно слаженным функциональным единством нейронов, астроцитов и микроглии. Так, необходимый уровень аминокислот- предше-

ственников обеспечивают астроциты, что было продемонстрировано экспериментами по отдельной и совместной культивации нейронов и астроцитов *in vitro* [27].

Попадая в кровь, глутатион довольно быстро окисляется и распадается на аминокислоты, из которых цистеин так же быстро окисляется до цистина – продукта окислительной димеризации цистеина. Астроциты обладают механизмом захвата цистина – Na-независимым цистин/глутаматный антипортером, также именуемым системой хс⁻, который обеспечивает обмен внутриклеточного глутамата на внеклеточный цистин, восстанавливаемый в идущий на синтез глутатиона цистеин [28]. Кроме того, астроциты способны захватывать и использовать с целью синтеза глутатиона дипептиды, образованные глутаматом и цистеином или цистеином и глицином, а также, как и печень, использовать механизм преобразования метионина в цистеин путём транссульфатации [29].

Астроциты не только расходуют цистеин для собственных нужд, но также поставляют его нейронам в виде свободной аминокислоты, либо в составе цистеин-содержащих пептидов [30].

Другой способ астроцит-опосредованной доставки цистеина к нейронам включает в себя выделение астроцитами глутатиона в межклеточное пространство с помощью белка множественной лекарственной устойчивости (MRP1) [31]. В межклеточном пространстве нервной ткани глутатион разлагается γ -глутамилтранспептидазой (GGT) (КФ 2.3.2.2) до глутамата и цистеин-глицинового дипептида, расщепляемого аминопептидазой N (КФ 3.4.11.2) до отдельных аминокислот, способных к транспорту в нейроны [32].

В целом, на протяжении уже долгого времени считается, что межклеточное взаимодействие астроцитов и нейронов имеет решающее значение для выживания последних [33]. Астроциты, высвобождая нейротрофические факторы, способствуют росту отростков нейронов; снижают нейротоксичность, поглощая избытки внеклеточного глутатиона и оказывают решающую роль в должном функционировании глутатион-зависимого компонента антиоксидантной защиты нейронов [34].

В отличие от глутатиона, вырабатываемого астроцитами, глутатион, производимый микроглией полностью тратится на нейтрализацию участников окислительного стресса. Данное утверждение имеет экспериментальное подтверждение: уровень глутатиона и связанная с ними ферментативная активность в культивируемой микроглии выше, чем в культивируемых астроцитах и нейронах, особенно в условиях окислительного стресса [35]. Такая специфичность в расхо-

довании микроглией глутатиона обусловлена в том числе и её физиологией: в ходе фагоцитоза, в котором микроглия принимает активное участие, в больших количествах образуются реактивные формы кислорода и азота, на нейтрализацию которых в основном и направлена система глутатиона микроглии [36].

Помимо этого, микроглия также взаимодействует с астроцитами и нейронами иным способом в контексте системы глутатиона [37]. В физиологических условиях основным клеточным агентом,

участвующим в обратном захвате глутамата из синаптической щели, являются астроциты, использующие для этого переносчики глутамата EAAT2 (GLT-1) и EAAT1 (GLAST). В условиях дисфункции астроцитов эту функцию берут на себя клетки микроглии. Они, наравне с астроцитами в условиях нормы экспрессируют EAAT2, обеспечивающий захват глутамата, который в дальнейшем посредством Na-независимого цистин/глутаматного антипортера, существующего и в микроглии, обменивается на цистин.

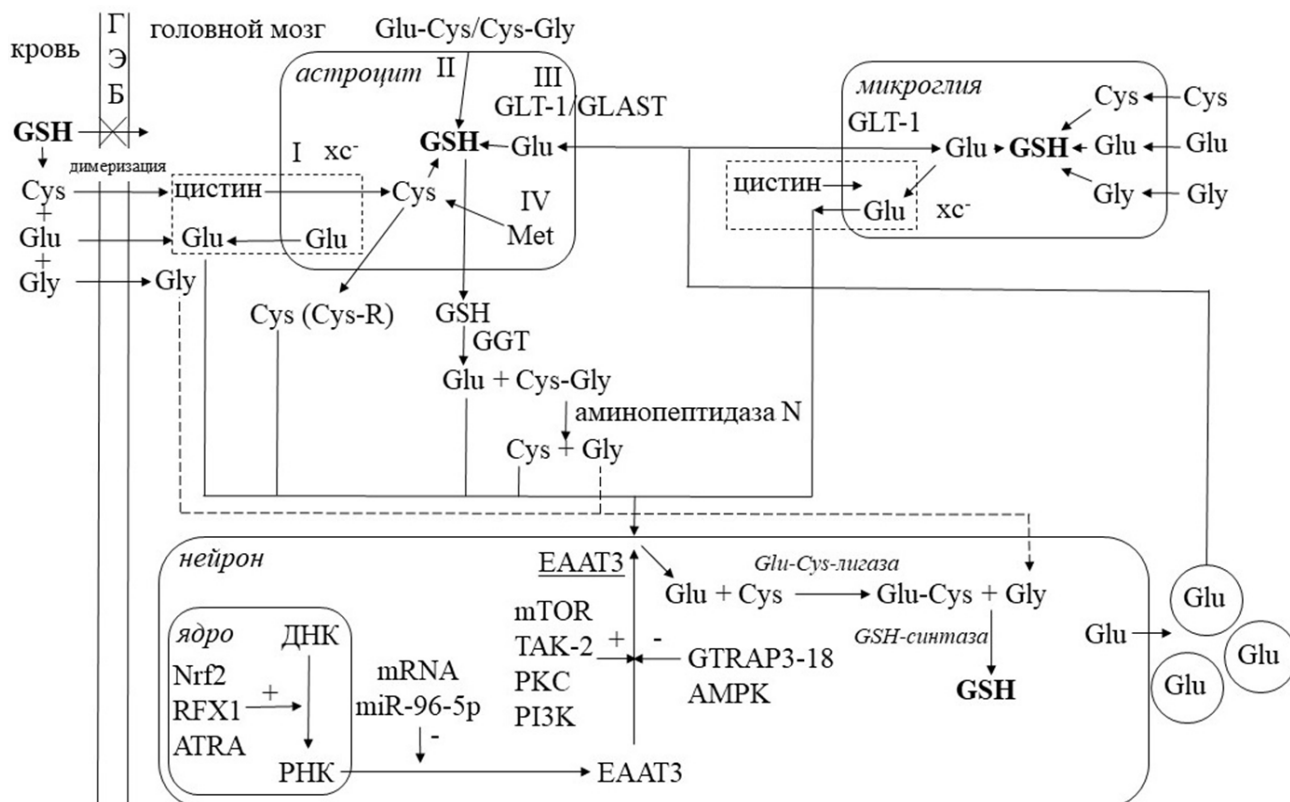


Рисунок 2 – Механизмы межклеточной регуляции системы глутатиона в нервной ткани: GSH – глутатион, Cys – цистеин, Glu – глутамат, Gly – глицин, Cys-R – цистеин-содержащий дипептид, GLT-1 – транспортёр глутамата-1 (EAAT2), GLAST – транспортёр глутамата и аспартата (EAAT1), GGT – γ -глутамилтранспептидаза, EAAT3 – переносчик возбуждающих аминокислот 3, Nrf2 – фактор Nrf2; RFX1 – регуляторный фактор X1, ATRA – полностью транс-ретиноевая кислота (третионин), mTOR – мишень рапамицина млекопитающих, JAK-2 – Янус-киназа 2, PKC – протеинкиназа C, PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, GTRAP3-18 – ассоциированный с переносчиком глутамата белок 3-18, AMPK – АМФ-активируемая протеинкиназа, xc⁻ – xc⁻-механизм (контуры обведены пунктирной стрелкой); I–IV – астроцитарные механизмы регуляции глутатиона: I – xc⁻-механизм; II – захват дипептидов, III – EAAT2 и EAAT1 опосредованный перенос глутамата, IV – транссульфатация метионина в цистеин

Figure 2 – Mechanisms of intercellular regulation of the glutathione system in nervous tissue: GSH – glutathione, Cys – cysteine, Glu – glutamate, Gly – glycine, Cys-R – cysteine-containing dipeptide, GLT-1 – glutamate-1 transporter (EAAT2), GLAST – glutamate and aspartate transporter (EAAT1), GGT – γ -glutamyltranspeptidase, EAAT3 – carrier of stimulating amino acids 3, Nrf2 – nuclear factor-2, associated with E2; RFX1 – regulatory factor X1, ATRA – pan-trans retinoid acid (tretinoin), mTOR – target of rapamycin in mammals, JAK-2 – Janus-caspase 2, PKC – protein kinase C, PI3K – phosphoinositide-3-kinase, GTRAP3-18 – glutamate transporter-associated protein 3-18, AMPK – AMP-activated protein kinase, XC⁻ – xc⁻-mechanism (contours are circled with a dotted arrow); I–IV – astrocytic mechanisms of glutathione regulation: I – xc⁻-mechanism; II – capture of dipeptides, III – GLT-1- and GLAST-mediated transfer of glutamate, IV – transsulfation of methionine into cysteine

Система глутатиона в условиях патологии головного мозга и способы её модуляции. Согласно данным, полученным Rae и Williams методом магнитно-резонансной спектроскопии, уровень глутатиона в головном мозге здорового человека находится в пределах 1–2 мМ и может незначительно колебаться в зависимости от пола и возраста испытуемого, а также от конкретной изучаемой области головного мозга [38].

Наиболее обширные данные известны о состоянии глутатионовой системы мозга при нейродегенеративных заболеваниях.

Так, в условиях болезни Альцгеймера установлена обратно пропорциональная зависимость между уровнями глутатиона и β -амилоида. Считается, что аномальная агрегация β -амилоида играет решающую роль в патогенезе заболевания именно через активацию окислительного стресса. В частности, β -амилоид нарушает функцию ЕААТ3, тем самым препятствуя захвату клетками цистеина и, следовательно, синтезу глутатиона [39]. Также имеются данные об аномальном накоплении ЕААТ3 в дегенерирующих нейронах, что считается специфической особенностью гиппокампа при болезни Альцгеймера [40]. Mandal P.K. и соавторы установили, что у пациентов с болезнью Альцгеймера снижение уровня глутатиона в лобной коре головного мозга коррелировало со снижением когнитивных функций [41].

При болезни Паркинсона исследование посмертного состояния мозга пациентов показало снижение уровня глутатиона в черной субстанции [42]. Предполагается, что снижение уровня глутатиона в головном мозге может быть предвестником данного заболевания. Например, такая картина наблюдается в экспериментальной модели болезни Паркинсона, индуцированной нейротоксинами (в частности, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МРТР)) [43].

У пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) уровень глутатиона в головном мозге также снижен по сравнению с таковым у людей, не страдающих БАС, а снижение уровня глутатиона в моторной коре и кортикоспинальном тракте – обратно пропорционально времени после постановки диагноза [44]. Ряд экспериментальных исследований отражает, как в случае и с другими нейродегенеративными заболеваниями, взаимосвязь между снижением уровня глутатиона головного мозга и развитием БАС [45].

Окислительный стресс также играет важную роль в патогенезе мультисистемной атрофии. Одним из патогенетических механизмов развития данного заболевания, ведущих к снижению уровня глутатиона в головном мозге, считается активация

miR-96-5 [46]. Экспериментально установлено, что анти-miR-96-5p не только возвращал до исходных значений уровни ЕААТ3 и глутатиона, но также косвенно снижал уровень ещё одного белка, подавляющего функционирование ЕААТ3 – GTRAP3-18 [47].

Участие системы глутатиона в патогенезе заболеваний нервной системы обуславливает актуальность поисков медикаментозных способов её коррекции. Стандартные подходы в виде перорального или парентерального приёма глутатиона не являются релевантными ввиду невозможности прохождения глутатиона через гематоэнцефалический барьер, малого периода полувыведения (порядка 7 минут), а также быстрого окисления в крови. В качестве доступного и эффективного соединения, способного поддерживать состояние системы глутатиона при патологии нервной ткани, рассматривается N-ацетилцистеин, который обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Известно, что данное соединение подвергается в клетках организма деацетилированию с превращением в цистеин, который включается в процесс синтеза глутатиона. Однако N-ацетилцистеин может свободно проникать в нейроны без помощи ЕААТ3 [48]. Клиническое исследование с пероральным применением N-ацетилцистеина не продемонстрировало повышения уровня глутатиона в некоторых областях мозга, однако внутривенное введение N-ацетилцистеина повышало уровень глутатиона в головном мозге на 55% у пациентов с болезнью Паркинсона [49]. Инновационные методы доставки лекарств, такие как сочетанное использование микровезикул, содержащих лекарственные средства, с ультразвуком, также рассматриваются как перспективные в вопросах коррекции системы глутатиона в нервной ткани. Так, есть данные об успешном применении подобного способа для доставки анти-miR-96-5p [50].

Выводы. Таким образом, нервная ткань обладает сложным комплексом клеточных механизмов, поддерживающих её автономность в вопросах обеспечения и поддержания системы глутатиона. К таким механизмам относятся наличие переносчиков возбуждающих аминокислот семейства ЕААТ, Na-независимый цистин/глутаматный антипортером (HSC^- -механизм), захват дипептидов, преобразование метионина в цистеин путём транссульфатации, ЕААТ2- и ЕААТ1-опосредованный перенос глутамата и его обратный захват, а также механизмы пре- и посттрансляционной регуляции захвата, обмена и использования аминокислот-предшественников глутатиона. Основным из звеньев патогенеза нейродегенеративных заболеваний является нарушение механизмов поддерж-

вающих функционирование системы глутатиона, что ведет к развитию оксидативного стресса. В то же время, наиболее перспективными путями коррекции нарушений функционирования системы глутатиона представляются применение N-ацетилцистеина и использование инновационных способов доставки лекарственных средств путём сочетания транспортирующих микровезикул и ультразвука.

Список использованных источников

1. Griffith, O. W. The enzymes of glutathione synthesis: gamma-glutamylcysteine synthetase / O. W. Griffith, R. T. Mulcahy // *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*. – 1999. – Vol. 73. – P. 209–267.
2. Ribas, V. Glutathione and mitochondria / V. Ribas, C. García-Ruiz, J. C. Fernández-Checa // *Frontiers in pharmacology*. – 2014. – Vol. 5. – Is. 151.
3. Redox regulation of cell survival by the thioredoxin superfamily: an implication of redox gene therapy in the heart / M. K. Ahsan, I. Lekli, D. Ray [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2009. – Vol. 11, № 11. – P. 2741–2758.
4. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins – molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling / E. M. Hanschmann, J. R. Godoy, C. Berndt [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2013. – Vol. 19, № 13. – P. 1539–1605.
5. Aoyama, K. Glutathione in the Brain / K. Aoyama // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 9. – Is. 5010.
6. Aoyama, K. Glutathione in Cellular Redox Homeostasis: Association with the Excitatory Amino Acid Carrier 1 (EAAC1) / K. Aoyama, T. Nakaki // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 8742–8758.
7. Ghezzi, P. Protein glutathionylation in health and disease / P. Ghezzi // *Biochimica et biophysica acta*. – 2013. – Vol. 1830, № 5. – P. 3165–3172.
8. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling / Y. Wang, R. Branicky, A. Noë [et al.] // *The Journal of cell biology*. – 2018. – Vol. 217, № 6. – P. 1915–1928.
9. Brigelius-Flohé, R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohé, M. Maiorino // *Biochimica et biophysica acta*. – 2013. – Vol. 1830, № 5. – P. 3289–3303.
10. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant / M. Mari, A. Morales, A. Colell [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2009. – Vol. 11, № 11. – P. 2685–2700.
11. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiological reviews*. – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 315–424.
12. Mosharov, E. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes / E. Mosharov, M. R. Cranford, R. Banerjee // *Biochemistry*. – 2000. – Vol. 39, № 42. – P. 13005–13011.
13. Fahlke, C. Molecular physiology of EAAT anion channels / C. Fahlke, D. Kortzak, J.-P. Mächters // *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. – 2016. – Vol. 468, № 3. – P. 491–502.
14. Bjørn-Yoshimoto, W. E. The importance of the excitatory amino acid transporter 3 (EAAT3) / W. E. Bjørn-Yoshimoto, S. M. Underhill // *Neurochemistry international*. – 2016. – Vol. 98. – P. 4–18.

Суммированные экспериментальные и клинические данные об особенностях функционирования системы глутатиона в нервной ткани в норме и патологии создают фундаментальную базу для дальнейших исследований патофизиологических механизмов, методов диагностики и терапии нейродегенеративной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

15. N-acetylcysteine prevents loss of dopaminergic neurons in the EAAC1-/- mouse / A. E. Berman, Y. C. Wai, A. M. Brennan [et al.] // *Annals of neurology*. – 2011. – Vol. 69, № 3. – P. 509–520.
16. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 facilitates neuronal glutathione synthesis by upregulating neuronal excitatory amino acid transporter 3 expression / C. Escartin, J. W. Seok, C. Malgorn // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31, № 20. – P. 7392–7401.
17. Ma, K. The transcription factor regulatory factor X1 increases the expression of neuronal glutamate transporter type 3 / K. Ma, S. Zheng, Z. Zuo // *The Journal of biological chemistry*. – 2006. – Vol. 281, № 30. – P. 21250–21255.
18. The ATRA-dependent overexpression of the glutamate transporter EAAC1 requires RARbeta induction / M. G. Bianchi, G. C. Gazzola, S. Cagnin [et al.] // *Biochimica et biophysica acta*. – 2009. – Vol. 1788, № 9. – P. 1861–1868.
19. Kinoshita, C. Neuroprotection afforded by circadian regulation of intracellular glutathione levels: A key role for miRNAs / C. Kinoshita, K. Aoyama, T. Nakaki // *Free radical biology & medicine*. – 2018. – Vol. 119. – P. 17–33.
20. Regulation of the glutamate transporter EAAT3 by mammalian target of rapamycin mTOR / A. Almilaji, T. Pakladok, A. Guo [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2012. – Vol. 421, № 2. – P. 159–163.
21. Regulation of the glutamate transporters by JAK2 / Z. Hosseinzadeh, S. K. Bhavsar, M. Sopjani [et al.] // *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. – 2011. – Vol. 28, № 4. – P. 693–702.
22. The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse? / A. Nicoullon, B. Canolle, F. Masmejean [et al.] // *Journal of neurochemistry*. – 2006. – Vol. 98, № 4. P. 1007–1118.
23. Aoyama, K. Inhibition of GTRAP3-18 may increase neuroprotective glutathione (GSH) synthesis / K. Aoyama, T. Nakaki // *International journal of molecular sciences*. – 2012. – Vol. 13, № 9. – P. 12017–12035.
24. Increased neuronal glutathione and neuroprotection in GTRAP3-18-deficient mice / K. Aoyama, F. Wang, N. Matsumura [et al.] // *Neurobiology of disease*. – 2012. – Vol. 45, № 3. – P. 973–982.
25. GTRAP3-18 serves as a negative regulator of Rab1 in protein transport and neuronal differentiation / S. Maier, V. Reiterer, A. M. Ruggiero [et al.] // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 114–124.
26. Down-regulation of Na⁺-coupled glutamate transporter EAAT3 and EAAT4 by AMP-activated protein kinase / M. Sopjani, I. Alesutan, M. Dërmaku-Sopjani // *Journal of neurochemistry*. – 2010. – Vol. 113, № 6. – P. 1426–1435.

27. Dringen, R. Synthesis of the antioxidant glutathione in neurons: supply by astrocytes of CysGly as precursor for neuronal glutathione / R. Dringen, B. Pfeiffer, B. Hamprecht // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 562–569.
28. Distribution of cystine/glutamate exchange transporter, system x(c)-, in the mouse brain / H. Sato, M. Tamba, S. Okuno [et al.] // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2002. – Vol. 22, № 18. – P. 8028–8033.
29. McBean, G. J. The transsulfuration pathway: a source of cysteine for glutathione in astrocytes / G. J. McBean // *Amino acids*. – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 199–205.
30. Sagara, J. I. Maintenance of neuronal glutathione by glial cells / J. I. Sagara, K. Miura, S. Bannai // *Journal of neurochemistry*. – 1993. – Vol. 61, № 5. – P. 1672–1676.
31. Hirrlinger, J. Multidrug resistance protein 1-mediated export of glutathione and glutathione disulfide from brain astrocytes / J. Hirrlinger, R. Dringen // *Methods in enzymology*. – 2005. – Vol. 400. – P. 395–409.
32. Aminopeptidase N mediates the utilization of the GSH precursor CysGly by cultured neurons / R. Dringen, J. M. Gutterer, C. Gros [et al.] // *Journal of neuroscience research*. – 2001. – Vol. 66, № 5. – P. 1003–1008.
33. Neuron-Astrocyte Metabolic Coupling Protects against Activity-Induced Fatty Acid Toxicity / M. S. Ioannou, J. Jackson, S. H. Sheu // *Cell*. – 2019. – Vol. 177, № 6. – P. 1522–1535.
34. Chen, Y. Astrocytes and brain injury / Y. Chen, R. A. Swanson // *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 137–149.
35. Microglial cells in culture express a prominent glutathione system for the defense against reactive oxygen species / J. Hirrlinger, J. M. Gutterer, L. Kussmaul [et al.] // *Developmental neuroscience*. – 2000. – Vol. 22, № 5–6. – P. 384–392.
36. Minghetti, L. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanooids and nitric oxide / L. Minghetti, G. Levi // *Progress in neurobiology*. – 1998. – Vol. 54, № 1. – P. 99–125.
37. Persson, M. Microglial self-defence mediated through GLT-1 and glutathione / M. Persson, L. Rönnbäck // *Amino acids*. – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 207–219.
38. Rae, C. D. Glutathione in the human brain: Review of its roles and measurement by magnetic resonance spectroscopy / C. D. Rae, S. R. Williams // *Analytical biochemistry*. – 2017. – Vol. 529. – P. 127–143.
39. Soluble oligomers of amyloid- β cause changes in redox state, DNA methylation, and gene transcription by inhibiting EAAT3 mediated cysteine uptake / N. Hodgson, M. Trivedi, C. Muratore [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 197–209.
40. Detergent-insoluble EAAC1/EAAT3 aberrantly accumulates in hippocampal neurons of Alzheimer's disease patients / K. Duerson, R. L. Woltjer, P. Mookherjee [et al.] // *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 267–278.
41. Brain glutathione levels--a novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / P. K. Mandal, S. Saharan, M. Tripathi [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2015. – Vol. 78, № 10. – P. 702–710.
42. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia / J. Sian, D. T. Dexter, A. J. Lees [et al.] // *Annals of neurology*. – 1994. – Vol. 36, № 3. – P. 348–355.
43. Oxidative stress on EAAC1 is involved in MPTP-induced glutathione depletion and motor dysfunction / K. Aoyama, N. Matsumura, M. Watabe // *The European journal of neuroscience*. – 2008. – Vol. 27, № 1. – P. 20–30.
44. Imaging Neurochemistry and Brain Structure Tracks Clinical Decline and Mechanisms of ALS in Patients / O. C. Andronesi, K. Nicholson, K. Jafari-Khouzani // *Frontiers in neurology*. – 2020. – Vol. 11. – Is. 590573.
45. Decreased glutathione levels cause overt motor neuron degeneration in hSOD1WT over-expressing mice / K. M. Killoy, B. A. Harlan, M. Pehar // *Experimental neurology*. – 2018. – Vol. 302. – P. 129–135.
46. Widespread microRNA dysregulation in multiple system atrophy – disease-related alteration in miR-96 / K. Ubhi, E. Rockenstein, C. Kragh [et al.] // *The European journal of neuroscience*. – 2014. – Vol. 39, № 6. – P. 1026–1041.
47. Inhibition of miR-96-5p in the mouse brain increases glutathione levels by altering NOVA1 expression / C. Kinoshita, K. Kikuchi-Utsumi, K. Aoyama [et al.] // *Communications biology*. – 2021. – Vol. 4, № 1. – Is. 182.
48. EAAC1 gene deletion alters zinc homeostasis and exacerbates neuronal injury after transient cerebral ischemia / S. J. Won, B. H. Yoo, A. M. Brennan // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2010. – Vol. 30, № 46. – P. 15409–15418.
49. Effects of acute N-acetylcysteine challenge on cortical glutathione and glutamate in schizophrenia: A pilot in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study / R. R. Girgis, S. Baker, X. Mao [et al.] // *Psychiatry research*. – 2019. – Vol. 275. – P. 78–85.
50. Rhythmic oscillations of the microRNA miR-96-5p play a neuroprotective role by indirectly regulating glutathione levels / C. Kinoshita, K. Aoyama, N. Matsumura // *Nature communications*. – 2014. – Vol. 5. – Is. 3823.

References

- 1 Griffith OW, Mulcahy RT. The enzymes of glutathione synthesis: gamma-glutamylcysteine synthetase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1999;73:209-67, xii. doi: 10.1002/9780470123195.ch7.
- 2 Ribas V, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Glutathione and mitochondria. *Front Pharmacol*. 2014 Jul 1; 5: 151. doi: 10.3389/fphar.2014.00151.
- 3 Ahsan MK, Lekli I, Ray D, Yodoi J, Das DK. Redox regulation of cell survival by the thioredoxin superfamily: an implication of redox gene therapy in the heart. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Nov;11(11):2741-58. doi: 10.1089/ars.2009.2683.
- 4 Hanschmann EM, Godoy JR, Berndt C, Hudemann C, Lillig CH. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins-molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Nov 1;19(13):1539-605. doi: 10.1089/ars.2012.4599.
- 5 Aoyama K. Glutathione in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2021 May 9;22(9):5010. doi: 10.3390/ijms22095010.
- 6 Aoyama K, Nakaki T. Glutathione in Cellular Redox Homeostasis: Association with the Excitatory Amino Acid Carrier 1 (EAAC1). *Molecules*. 2015 May 14;20(5) 8742-58. doi: 10.3390/molecules20058742.
- 7 Ghezzi P. Protein glutathionylation in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 May;1830(5):3165-72. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.02.009.
- 8 Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*. 2018 Jun 4;217(6):1915-1928. doi: 10.1083/jcb.201708007.
- 9 Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*. 2013 May;1830(5):3289-303. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.

- 10 Mari M, Morales A, Colell A, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Nov;11(11):2685-700. doi: 10.1089/ARS.2009.2695.
- 11 Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
- 12 Mosharov E, Cranford MR, Banerjee R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry*. 2000 Oct 24;39(42):13005-11. doi: 10.1021/bi001088w.
- 13 Fahlke C, Kortzak D, Machtens JP. Molecular physiology of EAAT anion channels. *Pflugers Arch*. 2016 Mar;468(3):491-502. doi: 10.1007/s00424-015-1768-3.
- 14 Bjørn-Yoshimoto WE, Underhill SM. The importance of the excitatory amino acid transporter 3 (EAAT3). *Neurochem Int*. 2016 Sep;98:4-18. doi: 10.1016/j.neuint.2016.05.007.
- 15 Berman AE, Chan WY, Brennan AM, Reyes RC, Adler BL, Suh SW, Kauppinen TM, Edling Y, Swanson RA. N-acetylcysteine prevents loss of dopaminergic neurons in the EAAC1-/- mouse. *Ann Neurol*. 2011 Mar;69(3):509-20. doi: 10.1002/ana.22162.
- 16 Escartin C, Won SJ, Malgorn C, Auregan G, Berman AE, Chen PC, Déglon N, Johnson JA, Suh SW, Swanson RA. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 facilitates neuronal glutathione synthesis by upregulating neuronal excitatory amino acid transporter 3 expression. *J Neurosci*. 2011 May 18;31(20):7392-401. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6577-10.2011.
- 17 Ma K, Zheng S, Zuo Z. The transcription factor regulatory factor X1 increases the expression of neuronal glutamate transporter type 3. *J Biol Chem*. 2006 Jul 28;281(30):21250-21255. doi: 10.1074/jbc.M600521200.
- 18 Bianchi MG, Gazzola GC, Cagnin S, Kagechika H, Bussolati O. The ATRA-dependent overexpression of the glutamate transporter EAAC1 requires RARbeta induction. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Sep;1788(9):1861-8. doi: 10.1016/j.bbame.2009.05.005.
- 19 Kinoshita C, Aoyama K, Nakaki T. Neuroprotection afforded by circadian regulation of intracellular glutathione levels: A key role for miRNAs. *Free Radic Biol Med*. 2018 May 1;119:17-33. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.023.
- 20 Almilaji A, Pakladok T, Guo A, Munoz C, Föller M, Lang F. Regulation of the glutamate transporter EAAT3 by mammalian target of rapamycin mTOR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 May 4;421(2):159-63. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.109.
- 21 Hosseinzadeh Z, Bhavsar SK, Sopjani M, Alesutan I, Saxena A, Dörmaku-Sopjani M, Lang F. Regulation of the glutamate transporters by JAK2. *Cell Physiol Biochem*. 2011;28(4):693-702. doi: 10.1159/000335763.
- 22 Nieoullon A, Canolle B, Masméjean F, Guillet B, Pisano P, Lortet S. The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse? *J Neurochem*. 2006 Aug;98(4):1007-18. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03978.x
- 23 Aoyama K, Nakaki T. Inhibition of GTRAP3-18 may increase neuroprotective glutathione (GSH) synthesis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):12017-12035. doi: 10.3390/ijms130912017.
- 24 Aoyama K, Wang F, Matsumura N, Kiyonari H, Shioi G, Tanaka K, Kinoshita C, Kikuchi-Utsumi K, Watabe M, Nakaki T. Increased neuronal glutathione and neuroprotection in GTRAP3-18-deficient mice. *Neurobiol Dis*. 2012 Mar;45(3):973-82. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.016.
- 25 Maier S, Reiterer V, Ruggiero AM, Rothstein JD, Thomas S, Dahm R, Sitte HH, Farhan H. GTRAP3-18 serves as a negative regulator of Rab1 in protein transport and neuronal differentiation. *J Cell Mol Med*. 2009 Jan;13(1):114-24. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00303.x.
- 26 Sopjani M, Alesutan I, Dörmaku-Sopjani M, Fraser S, Kemp BE, Föller M, Lang F. Down-regulation of Na⁺-coupled glutamate transporter EAAT3 and EAAT4 by AMP-activated protein kinase. *J Neurochem*. 2010 Jun;113(6):1426-35. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06678.x.
- 27 Dringen R, Pfeiffer B, Hamprecht B. Synthesis of the antioxidant glutathione in neurons: supply by astrocytes of CysGly as precursor for neuronal glutathione. *J Neurosci*. 1999 Jan 15;19(2):562-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-02-00562.1999.
- 28 Sato H, Tamba M, Okuno S, Sato K, Keino-Masu K, Masu M, Bannai S. Distribution of cystine/glutamate exchange transporter, system x(c)-, in the mouse brain. *J Neurosci*. 2002 Sep 15;22(18):8028-33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08028.2002.
- 29 McBean GJ. The transsulfuration pathway: a source of cysteine for glutathione in astrocytes. *Amino Acids*. 2012 Jan;42(1):199-205. doi: 10.1007/s00726-011-0864-8.
- 30 Sagara JI, Miura K, Bannai S. Maintenance of neuronal glutathione by glial cells. *J Neurochem*. 1993 Nov;61(5):1672-6. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb09802.x.
- 31 Hirrlinger J, Dringen R. Multidrug resistance protein 1-mediated export of glutathione and glutathione disulfide from brain astrocytes. *Methods Enzymol*. 2005;400:395-409. doi: 10.1016/S0076-6879(05)00023-6.
- 32 Dringen R, Gutterer JM, Gros C, Hirrlinger J. Amino-peptidase N mediates the utilization of the GSH precursor CysGly by cultured neurons. *J Neurosci Res*. 2001 Dec 1;66(5):1003-8. doi: 10.1002/jnr.10042.
- 33 Ioannou MS, Jackson J, Sheu SH, Chang CL, Weigel AV, Liu H, Pasolli HA, Xu CS, Pang S, Matthies D, Hess HF, Lippincott-Schwartz J, Liu Z. Neuron-Astrocyte Metabolic Coupling Protects against Activity-Induced Fatty Acid Toxicity. *Cell*. 2019 May 30;177(6):1522-1535.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.04.001.
- 34 Chen Y, Swanson RA. Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003 Feb;23(2):137-49. doi: 10.1097/01.WCB.0000044631.80210.3C.
- 35 Hirrlinger J, Gutterer JM, Kussmaul L, Hamprecht B, Dringen R. Microglial cells in culture express a prominent glutathione system for the defense against reactive oxygen species. *Dev Neurosci*. 2000 Sep-Dec;22(5-6):384-92. doi: 10.1159/000017464.
- 36 Minghetti L, Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanooids and nitric oxide. *Prog Neurobiol*. 1998 Jan;54(1):99-125. doi: 10.1016/s0301-0082(97)00052-x.
- 37 Persson M, Rönnbäck L. Microglial self-defence mediated through GLT-1 and glutathione. *Amino Acids*. 2012 Jan;42(1):207-19. doi: 10.1007/s00726-011-0865-7.
- 38 Rae CD, Williams SR. Glutathione in the human brain: Review of its roles and measurement by magnetic resonance spectroscopy. *Anal Biochem*. 2017 Jul 15;529:127-143. doi: 10.1016/j.ab.2016.12.022.
- 39 Hodgson N, Trivedi M, Muratore C, Li S, Deth R. Soluble oligomers of amyloid- β cause changes in redox state, DNA methylation, and gene transcription by inhibiting EAAT3 mediated cysteine uptake. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(1):197-209. doi: 10.3233/JAD-130101.
- 40 Duerson K, Woltjer RL, Mookherjee P, Leverenz JB, Montine TJ, Bird TD, Pow DV, Rauen T, Cook DG. Detergent-insoluble EAAC1/EAAT3 aberrantly accumulates in hippocampal neurons of Alzheimer's disease patients. *Brain Pathol*. 2009 Apr;19(2):267-78. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00186.x.

- 41 Mandal PK, Saharan S, Tripathi M, Murari G. Brain glutathione levels--a novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2015 Nov 15; 78(10):702-10. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.04.005.
- 42 Sian J, Dexter DT, Lees AJ, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F, Jenner P, Marsden CD. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol*. 1994 Sep;36(3):348-55. doi: 10.1002/ana.410360305.
- 43 Aoyama K, Matsumura N, Watabe M, Nakaki T. Oxidative stress on EAAC1 is involved in MPTP-induced glutathione depletion and motor dysfunction. *Eur J Neurosci*. 2008 Jan; 27(1):20-30. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05979.x.
- 44 Andronesi OC, Nicholson K, Jafari-Khouzani K, Bogner W, Wang J, Chan J, Macklin EA, Levine-Weinberg M, Breen C, Schwarzschild MA, Cudkowicz M, Rosen BR, Paganoni S, Ratai EM. Imaging Neurochemistry and Brain Structure Tracks Clinical Decline and Mechanisms of ALS in Patients. *Front Neurol*. 2020 Dec 3;11:590573. doi: 10.3389/fneur.2020.590573.
- 45 Killoy KM, Harlan BA, Pehar M, Helke KL, Johnson JA, Vargas MR. Decreased glutathione levels cause overt motor neuron degeneration in hSOD1^{WT} over-expressing mice. *Exp Neurol*. 2018 Apr;302:129-135. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.01.004.
- 46 Ubhi K, Rockenstein E, Kragh C, Inglis C, Spencer B, Michael S, Mante M, Adame A, Galasko D, Masliah E. Widespread microRNA dysregulation in multiple system atrophy - disease-related alteration in miR-96. *Eur J Neurosci*. 2014 Mar;39(6):1026-1041. doi: 10.1111/ejn.12444.
- 47 Kinoshita C, Kikuchi-Utsumi K, Aoyama K, Suzuki R, Okamoto Y, Matsumura N, Omata D, Maruyama K, Nakaki T. Inhibition of miR-96-5p in the mouse brain increases glutathione levels by altering NOVA1 expression. *Commun Biol*. 2021 Feb 10;4(1):182. doi: 10.1038/s42003-021-01706-0.
- 48 Won SJ, Yoo BH, Brennan AM, Shin BS, Kauppinen TM, Berman AE, Swanson RA, Suh SW. EAAC1 gene deletion alters zinc homeostasis and exacerbates neuronal injury after transient cerebral ischemia. *J Neurosci*. 2010 Nov 17; 30(46):15409-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2084-10.2010.
- 49 Girgis RR, Baker S, Mao X, Gil R, Javitt DC, Kantrowitz JT, Gu M, Spielman DM, Ojeil N, Xu X, Abi-Dargham A, Shungu DC, Kegeles LS. Effects of acute N-acetylcysteine challenge on cortical glutathione and glutamate in schizophrenia: A pilot in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res*. 2019 May;275:78-85. doi: 10.1016/j.psychres.2019.03.018.
- 50 Kinoshita C, Aoyama K, Matsumura N, Kikuchi-Utsumi K, Watabe M, Nakaki T. Rhythmic oscillations of the microRNA miR-96-5p play a neuroprotective role by indirectly regulating glutathione levels. *Nat Commun*. 2014 May 7;5:3823. doi: 10.1038/ncomms4823.

FEATURES OF THE STRUCTURE AND FUNCTIONING GLUTATHIONE SYSTEMS IN NERVOUS TISSUE IN THE CONDITIONS OF NORM AND PATHOLOGY

N. A. Valko, A. Y. Pauliukavets, N. E. Maksimovich, I. A. Kurstak

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Introduction. The glutathione system provides neutralization of oxidative stress agents, protection and repair of damaged molecules, including in nervous tissue.

Objective. Systematization of relevant data describing the glutathione system, the features of its structure and functioning in the nervous tissue under normal and pathological conditions.

Material and methods. In the course of the work, literary sources were searched and analyzed using databases: PubMed, MDPI, CyberLeninka, EBS Lan.

Results. The provision of glutathione to the nervous tissue is the result of a well-coordinated interaction of neurons, astrocytes and microglia. This is facilitated by the presence of special mechanisms for the capture and intercellular redistribution of glutathione precursors.

In conditions of pathology, there is a relationship between the course of the disease, its manifestations and changes in the level of glutathione and the functional ability of the factors that modulate it.

Currently, promising methods of treating diseases of the nervous system, taking into account the understanding of the tissue-specific features of the glutathione system, are the use of N-acetylcysteine and the use of innovative drug delivery methods in the form of a combination of transporting microvesicles and ultrasound.

Conclusions. The glutathione system has a number of distinctive features in the nervous tissue. The literature analysis summarizes the existing data and creates a basis for further research.

Keywords: Glutathione, nervous tissue, excitatory amino acid transporter, cysteine.

For citation: Valko N.A., Pauliukavets A.Y., Maksimovich N.E., Kurstak I.A. Features of the structure and functioning glutathione systems in nervous tissue in the conditions of norm and pathology. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 63–72 (in Russian).

Поступила 05.08.2025

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В ВЕТЕРИНАРИИ

В. С. Заяц, С. Н. Шахаб

*Международный экологический институт имени А. Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь*

Введение. Устойчивость к антибиотикам называют одной из самых серьезных глобальных угроз XXI века. Несмотря на значительные достижения в области разработки антибактериальных препаратов, инфекции остаются одними из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Недостаточную эффективность существующих препаратов связывают с формированием и распространением приобретенной микробной резистентности.

Цель исследования. Провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы появления резистентных форм бактерий, современные подходы к созданию новых антибиотиков и меры по предотвращению возникновения резистентных штаммов.

Материалы и методы. Проведён анализ отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

Результаты. Наибольшую тревогу вызывает использование антибиотиков, классифицированных как не рекомендованные, или использование антибиотиков с неправильной дозировкой или неподходящими комбинациями.

Заключение. Устойчивость к антибиотикам постоянно растет по всему миру. Чтобы избежать необратимых последствий необходимо разработать и соблюдать как внутреннюю, так и глобальную политику для остановки чрезмерного и неправильного использования антибиотиков, а также внедрять новые лекарственные препараты антибиотического действия.

Ключевые слова: резистентность, антибиотики, пептиды, гены резистентности, бактерии

Для цитирования: Заяц, В. С. Механизмы возникновения антибиотикорезистентных микроорганизмов в ветеринарии / В. С. Заяц, С. Н. Шахаб // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 73–79.

Введение

Устойчивость к антибиотикам называют одной из самых серьезных глобальных угроз XXI века. Несмотря на то, что её проявление у бактерий было выявлено вскоре после их открытия, вначале последствия удавалось нивелировать благодаря разработке и использованию новых препаратов. Однако с конца 1960-х годов было открыто очень мало новых классов антибиотиков, а в последние годы их разработка и вовсе остановилась. Для некоторых организмов, особенно грамотрицательных бактерий, таких как *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторых представителей семейства Enterobacteriaceae (например, *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*), терапевтические возможности становятся все более ограниченными. Кроме того, все большее беспокойство вызывают сообщения об устойчивости к антибиотикам нового поколения. Перед растущей угрозой возникает острая необходимость в разработке препаратов с новыми механизмами действия.

Устойчивость к противомикробным препаратам – это эволюционный процесс, в результате которого микроорганизмы становятся невосприимчивыми к воздействию медицинских препаратов [1]. Основной причиной устойчивости является чрезмерное и неправильное использование антибиотиков. Усилия по сокращению ненужного назначения таких препаратов привели к принятию определённых обязательств, однако в разных системах здравоохранения наблюдается вариативность. Несмотря на значительные достижения в области разработки антибактериальных препаратов и противомикробной терапии в целом, инфекции остаются одними из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [2, 3]. Недостаточную эффективность препаратов связывают с формированием и распространением приобретенной микробной резистентности. Разработка стратегий по сдерживанию резистентности и создание новых антимикробных препаратов представляет собой важную задачу. Однако решение этой проблемы традиционными методами требует

учета множества факторов и длительного времени для наблюдения.

Цель исследования. Провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы появления резистентных форм бактерий, современные подходы к созданию новых антибиотиков и меры по предотвращению возникновения резистентных штаммов.

Материалы и методы

В ходе аналитического обзора использовались такие общенаучные методы, как анализ фактического материала, систематический поиск и описательный метод. Материалом выступили различные научные работы (статьи, монографии, диссертации), относящиеся к предметно-исследовательской области. Поиск осуществлялся в международных базах данных PubMed, Google Scholar, а также научной электронной библиотеке eLIBRARY. При изучении информации основной поиск проводился по таким ключевым словам как антибиотикорезистентность, гены резистентности, резистентные виды бактерий. Основной упор при анализе делался на новые обзорные и экспериментальные статьи последних 10 лет.

Результаты

На основе базы данных ВОЗAWaRe Classification Database антибиотики классифицируются как:

- препараты групп доступа (терапия первой или второй линии);
- препараты групп наблюдения (для использования только при определенных показаниях из-за более высокого потенциала резистентности);
- препараты группы резерва (для использования в крайних случаях).

За 15-летний период исследования антибиотиков общее потребление на душу населения увеличилось на 26 % по антибиотикам групп доступа и на 90 % по группе наблюдения [4]. Увеличение потребления необязательно свидетельствует о неадекватном использовании антибиотиков, а может быть отражением изменения структуры антибиотикорезистентности. Распространенность микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью растет во всем мире [5, 6]. Инфекции, вызванные патогенами, которые производят β -лактамазы расширенного спектра действия, требуют лечения с использованием антибиотиков групп наблюдения или резервных. Даже в странах с высоким уровнем дохода растёт число мультирезистентных организмов. В некоторых регионах частота инфицирования организмами, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра действия, удвоилась за последние 10 лет [7]. В этих

странах несмотря на рост числа резистентных форм абсолютное потребление антибиотиков снизилось, что подтверждает пользу практики рационального использования антимикробных препаратов.

Помимо нерационального применения различных классов антибиотиков человеком, чрезмерное использование антимикробных препаратов в ветеринарии также способствуют росту антибиотикорезистентности. Чтобы минимизировать риски, важно понимать дальнейший метаболизм антибиотиков и распространение генов антибиотикорезистентности. Около 58 % потребляемых ветеринарных антибиотиков попадает в окружающую среду, причем более половины из них оказывается в почве.

С тех пор как открытие пенициллина изменило ход современной медицины, антибиотики десятилетиями использовались для лечения инфекций как у людей, так и у животных. Развитие крупномасштабных технологий животноводства увеличило потребность в широком использовании ветеринарных антибиотиков для лечения инфекций, профилактики заболеваний и стимулирования роста. Антибиотики часто включаются в кормовые добавки в небольших дозах для стимулирования роста животных, используемых для производства мяса, на долю которых приходится значительная часть глобального использования ветеринарных антибиотиков. Однако значительная часть вводимых препаратов выводится из организма в неметаболизированной форме или в виде активных метаболитов. Существуют доказательства того, что остатки антибиотиков могут негативно влиять на микробные процессы в окружающей среде (например, круговорот питательных и разложение загрязняющих веществ) [5]. Антибиотики, вводимые животным, создают селективные преимущества для развития антибиотикоустойчивых бактерий в кишечнике животных, которые попадают в навоз и в конечном итоге в окружающую среду. Китай является крупнейшим потребителем антибиотиков для животноводства во всем мире [6]. Ежегодно производится более 3 миллиардов тонн навоза, большая часть которого вносится на сельскохозяйственные угодья с минимальной предварительной обработкой [8]. В некоторых случаях навоз животных компостируется с сельскохозяйственными отходами, такими как солома, для снижения вредного воздействия навоза перед внесением в почву. Компостирование может в определенной степени снизить устойчивость к антибиотикам. Количество генов антибиотикорезистентности в навозе может достигать 10^{-1} от генов 16S рНК. Важно отметить, что устойчивость к антибиотикам может

легко распространяться среди микробных популяций посредством горизонтального переноса генов, которому способствуют мобильные генетические элементы, что может поставить под угрозу эффективность антибиотиков в медицине животных и человека.

Микроорганизмы могут быть либо изначально устойчивы к антибиотику, либо приобретать её после воздействия антибиотика (приобретенная устойчивость). Устойчивость может развиваться в результате мутации или прямой передачи генов, кодирующих механизм устойчивости [9]. Передача генов устойчивости может происходить с помощью различных механизмов, включая конъюгацию (передача генов, переносимых на плазмидах, которые также известны как мобильные генетические элементы), трансформацию (прямая передача ДНК) или трансдукцию (передача ДНК бактериофагом). Генетический материал, включая гены устойчивости к антибиотикам, может распространяться между бактериями даже неродственных видов. Эффективность и скорость распространения фенотипа устойчивости внутри ранее восприимчивого вида непредсказуемы. Горизонтальному переносу генов способствуют в основном мобильные генетические элементы, такие как плазмиды, интегрины, транспозоны и генные кассеты [10]. Генные кассеты – это небольшие мобильные элементы, которые обычно имеют кольцевую форму, состоящую из сайта рекомбинации и различных генов. Интегроны – генетические элементы, которые позволяют эффективно захватывать и экспрессировать экзогенные гены. Процесс рекомбинации может непрерывно генерировать массив генов, кодирующих различные функции на одном интегрене. Транспозоны – это последовательности ДНК, способные перемещаться внутри генома на хромосомы или плазмиды. Гены, расположенные на плазмидах, достаточно мобильны из-за обмена между бактериями в результате конъюгации. Эти гены устойчивости и генетические элементы обобщенно называют детерминантами устойчивости к антибиотикам [11].

Например, ген стафилококковой β -лактамазы активно экспрессируется у *Staphylococcus aureus*, аналогичные гены есть у *Haemophilus influenzae* и многих Enterobacteriaceae. Первоначальная устойчивость *S. aureus* к β -лактамам возникла благодаря развитию β -лактамаз. Мишенью β -лактамов антибиотиков является мотив транспептидазы в пенициллинсвязывающем белке РВР2. β -лактамы действуют как структурные аналоги и связываются с остатком серина в активном сайте транспептидазы. Они образуют стабильный промежуточный продукт (пенициллоил-О-серин) на активном

участке фермента, в результате чего транспептидаза не может продолжить синтез пептидогликана. Сериновые β -лактамазы *S. aureus* связываются с β -лактамами и образуют тот же промежуточный продукт, который образуется между β -лактамами и транспептидазой. Однако этот промежуточный продукт быстро гидролизуются, восстанавливая серин β -лактамазы и высвобождая пеницилловую кислоту – неактивный продукт деградации с разрушенным β -лактамовым кольцом [12]. Развитие устойчивости к метициллину, а впоследствии и ко всем β -лактамам, у *S. aureus* происходит за счет выработки РВР2а, белка-гомолога РВР2. РВР2а не чувствителен к β -лактамам, потому что целевой серин активного сайта РВР2а расположен в кармане, куда антибиотики не могут попасть. Это структурное изменение так важно, потому что оно делает серин активного сайта недоступным для всех β -лактамов, что делает бактерий устойчивыми ко всему классу антибиотиков. Исключением из этого правила является новый цефалоспорин 5-го поколения – цефтаролин фосамил, который был разработан специально для преодоления этого механизма [13]. Цефтаролин фосамил действует путем связывания с аллостерическим сайтом на РВР2а, вызывая конформационные изменения, которые открывают глубокий карман, что позволяет антибиотику получить доступ к серину активного сайта, ингибируя РВР2а.

У некоторых штаммов *S. aureus* также возникла устойчивость к ванкомицину. Они приобрели оперон *vanA*, который позволяет бактерии изменять структуру предшественников пептидогликана, что значительно снижает сродство к ванкомицину. Промежуточная устойчивость к ванкомицину, по-видимому, возникает из-за мутаций в регуляторных генах, таких как *vanSR*, которые контролируют выработку ключевых ферментов в биосинтезе клеточной стенки, что приводит к повышению уровня этих ферментов. Некоторые штаммы увеличивают выработку пептидогликана, что приводит к утолщению клеточных стенок. Однако пептидогликан у них плохо сшивается, в результате чего на поверхности клеточной стенки образуются такие же дипептиды, которые выступают наружу и служат приманкой для ванкомицина [14]. В результате ванкомицин связывается с этими молекулами, а не в месте, где он может оказывать свое действие. Таким образом, штаммы блокируют проникновение ванкомицина.

Большинство работ, посвященных последствиям появления и распространения бактерий, устойчивых к антибиотикам среди животных, касаются рисков передачи инфекции людям и, соответственно, потенциального влияния на здоровье на-

селения [10, 12, 13, 15,]. Существует множество доказательств того, что устойчивые сальмонеллы, кампилобактеры и метициллин-резистентные стафилококки могут распространяться между животными и людьми. Существуют также косвенные доказательства того, что гены устойчивости, такие как кластер генов *vanA* или гены, передающие устойчивость к более высоким поколениям цефалоспоринов, могут распространяться между бактериями животных, и бактериями, живущими в организмах людей [16]. В зависимости от вида животных, причин их содержания и способов ухода за ними могут возникать различные социальные и экономические последствия.

Животные, содержащиеся для производства продуктов питания, являются важными источниками пищи и вносят значительный вклад в мировую экономику. Основными используемыми продуктами являются мясо, молоко и яйца сельскохозяйственных животных, таких как свиньи, крупный рогатый скот, буйволы, овцы, козы и домашняя птица, а в аквакультуре – рыба, ракообразные и моллюски. Для производства продуктов питания в некоторых регионах разводят также таких животных, как верблюды, лошади, кролики, морские свинки и пчелы [17]. По данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций, в 2010 году в мире было произведено 296 миллионов тонн мяса. Около 23 % этого количества пришлось на говядину, 37 % – на свинину, 5 % – овечье мясо и 33 % – на мясо птицы. На долю аквакультуры пришлось около 60 миллионов тонн рыбы. Кроме того, было произведено 69 миллионов тонн яиц и более 700 миллионов тонн молока. Ежегодное потребление мяса составляет около 80 кг на человека в странах с высоким уровнем дохода и около 10 кг на человека в странах с низким и средним. Для производства этих товаров в 2011 году в мире насчитывалось около 1,6 млрд голов крупного рогатого скота и буйволов, 2 млрд овец и коз, 1 млрд свиней и более 20 млрд домашних птиц. Различия в условиях содержания могут быть самыми разными: от мелко-масштабного производства, когда несколько животных содержатся для домашнего потребления, до крупномасштабного, когда тысячи животных выращиваются для производства продуктов питания, предназначенных для продажи на национальном или международном рынке [18]. Различные инфекционные заболевания вызывают болезни животных и тем самым приводят к экономическим и социальным потерям в производстве продуктов питания. Респираторные и энтеральные заболевания являются одними из наиболее распространённых, а мастит распространен среди животных,

содержащихся для производства молока. Эти болезни более опасны, когда животные содержатся в больших группах и в непосредственной близости друг от друга. На фермах, где вместе содержатся животные из разных хозяйств, риск вспышек заболеваний очень высок, например, на откормочных площадках, где телята откармливаются для производства говядины. Бактериальные заболевания распространены и в аквакультуре, где водные животные, такие как рыба и креветки, выращиваются в большом количестве при тесном контакте между особями. Чтобы снизить последствия бактериальных заболеваний, антибиотики используются в терапевтических целях для лечения больных животных и для профилактики, когда ожидаются вспышки заболеваний [19]. Птицу, свиней на откорме и рыбу в основном лечат перорально, вводя групповые препараты через корм или воду, в то время как взрослый крупный рогатый скот и свиней обычно лечат индивидуально, используя инъекционные препараты.

Во всем мире доступ к антибиотикам и их использования в производстве продуктов питания значительно различаются. В некоторых странах доступ к антибиотикам для животных употребляемых в пищу практически не ограничен, однако в других это строго регламентировано и антибиотики могут применяться только по назначению ветеринара. Для контроля использования антибиотиков были разработаны международные и национальные рекомендации, преследующие двойную цель – обеспечение терапевтической эффективности и снижение резистентности [20]. В животноводстве антибиотики также используются для улучшения роста животных путем включения низких доз в корм. Такое использование является спорным из-за риска возникновения и селекции антибиотикорезистентности, что представляет опасность для здоровья животных и человека. Из-за повышенной смертности, снижения производства и роста, производства будут нести большие финансовые потери. В конечном итоге это приводит к повышению стоимости товаров животноводства для конечного потребителя. Таким образом, доступ к эффективным антибиотикам крайне необходим, а возникновение и распространение резистентности, ведущее к истощению арсенала антибиотиков, будет иметь серьезные последствия. Уже сейчас некоторые антибиотики не рекомендуются в качестве препаратов первой линии из-за широко распространенной резистентности. Одним из примеров является пенициллин, который использовался для лечения мастита, вызванного *Staphylococcus aureus* у крупного рогатого скота с 1950-х годов, но сегодня устойчивость к нему на-

столько распространена, что пенициллин больше не является актуальным препаратом первого выбора. Также появление устойчивости к пенициллину или тетрациклину обнаруживается у *Pasteurella multocida* и *Mannheimia haemolytica*, вызывающих пневмонию у телят. Аналогичным образом, резистентность кишечной палочки, вызывающей энтерит у молодых свиней, вытеснила триметоприм-сульфонамид из числа препаратов первого терапевтического выбора. Замена старых препаратов, устаревших из-за резистентности, на более новые имеет последствия [21]. Одним из них является то, что новые препараты зачастую дороже старых. Более важным является то, что антибиотики, недавно введенные для использования при лечении сельскохозяйственных животных, в большинстве случаев обладают более широким спектром активности, чем старые препараты, и поэтому оказывают более сильное селекционное давление на резистентность. Более того, замена пенициллина, тетрациклина и триметоприм-сульфонамидов на фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения и новые макролиды может иметь последствия для здравоохранения. Эти антибиотики крайне важны для лечения инфекций у человека, однако в отдельных случаях их также применяют для лечения животных. Один из примеров является дизентерия свиней – энтеральная инфекция растущих свиней, вызываемая спирохетой *Brachyspira hyodysenteriae*. Обычно поражается большая часть свиней в стаде и болезнь часто сохраняется, а повторяющиеся вспышки приводят к страданиям животных и экономическим потерям из-за смертности, снижения конверсии и замедления роста [22]. Резистентность к таким препаратам как тилозин и линкомицин, ранее использовавшимся для борьбы с дизентерией свиней, сегодня широко распространена. Широкое распространение мультирезистентности среди эндемичных патогенов, таких как *M. haemolytica* или *B. hyodysenteriae*, будет иметь серьезные последствия для производства продуктов питания в крупных фермах интенсивного производства.

Помимо промышленного выращивания животных, в странах с высоким уровнем развития большинство людей держат таких животных как соба-

ки, кошки и лошади по социальным причинам [23]. У собак антибиотики часто используются при кожных заболеваниях и инфекциях мочевыводящих путей. В последнее десятилетие появляется все больше сообщений о мультирезистентных грамотрицательных бактериями с устойчивостью к цефалоспорином третьего поколения или даже карбапенемам у собак, а также инфекциях, вызванных метициллин-резистентным *Staphylococcus pseudintermedius*. Это условно-патогенный микроорганизм, инфицирующий собак, является основной причиной инфекций кожи, ушей и ран [24]. Альтернативные антибиотики, такие как гликопептиды, оксазолидиноны и карбапенемы, в настоящее время предлагаются в качестве вариантов лечения, однако в Финляндии и Швеции регулирующие органы ограничили возможность ветеринарных врачей назначать эти препараты, что означает, в конечном итоге возникновение ситуаций, когда эвтаназия станет единственной альтернативой лечения.

Заключение

Устойчивость к антибиотикам постоянно растет по всему миру. Несмотря на меры, принятые некоторыми странами-членами ВОЗ, использование антибиотиков для людей, животных и в сельском хозяйстве растет. Высокие экономические затраты в сфере здравоохранения и сельского хозяйства стали серьезной проблемой из-за мер по контролю инфекций и неудач в лечении. Необходимо разработать и соблюдать как внутреннюю, так и глобальную политику, чтобы остановить чрезмерное и неправильное использование антибиотиков. Немаловажным также является создание новых и улучшение уже существующих соединений, обладающих антибиотическим действием. Стоит учитывать, что резистентность микроорганизмов будет развиваться в любом случае по эволюционным механизмам, поэтому усилия по разработке антибиотиков и изучению механизмов резистентности должны быть постоянными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Mechanisms of antibiotic resistance in important gram-positive and gram-negative pathogens and novel antibiotic solutions / L. Kakoullis [et al.] // *Antibiotics*. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 415. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040415>.
2. Frieri, M. Antibiotic resistance / M. Frieri, K. Kumar; A. Boutin // *Journal of infection and public health*. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>.

3. Larsson, D. G. J. Antibiotic resistance in the environment / D. G. J. Larsson, C. F. Flach // *Nature Reviews Microbiology*. – 2022. – Vol. 20, № 5. – P. 257–269.
4. Antibiotic resistance in bacteria – A review / R. Urban-Chmiel [et al.] // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>.
5. Систематический обзор математических моделей, применяемых для прогнозирования развития резистентности бактерий к антибиотикам / М. А. Арепьева [и др.] // *Кли-*

ническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 137–143.

6. Прунтова, О. В. Современное представление о механизмах антимикробной резистентности бактерий (аналитический обзор) / О. В. Прунтова, В. С. Русалеев, Н. Б. Шадрова // *Ветеринария сегодня*. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 7–13.
7. Власова, А. С. Проблема устойчивости микроорганизмов антибактериальным препаратам / А. С. Власова, Е. В. Бессарабова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неделя студенческой науки», Москва, 25 апреля 2023 г. / МБА имени К. И. Скрябина. – М., 2023. – С. 50–52.
8. Davies, J. Origins and evolution of antibiotic resistance / J. Davies, D. Davies // *Microbiology and molecular biology reviews*. – 2010. – Vol. 74, № 3. – P. 417–433.
9. Pallasch, T. J. Antibiotic resistance / T. J. Pallasch // *Dental Clinics*. – 2003. – Vol. 47, № 4. – P. 623–639. [https://doi.org/10.1016/S0011-8532\(03\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S0011-8532(03)00039-9).
10. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing / S. B. Zaman [et al.] // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 76–83. <https://doi.org/10.7759/cureus.1403>.
11. Walsh, T. Introduction: antibiotic resistance / T. Walsh. // *Chemical reviews*. – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 391–394. <https://doi.org/10.1021/cr030100y>.
12. Munita, J. M. Mechanisms of antibiotic resistance / J. M. Munita, C. A. Arias // *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*. – 2016. – Vol. 5, № 17. – P. 481–511. <https://doi.org/10.1128/9781555819286.ch17>.
13. Gootz, T. D. The global problem of antibiotic resistance / T. D. Gootz // *Critical Reviews™ in Immunology*. – 2010. – Т. 30, № 1. – P. 79–93. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v30.i1.60>.
14. Gould, I. M. The epidemiology of antibiotic resistance / I. M. Gould // *International journal of antimicrobial agents*. – 2008. – Vol. 32. – P. S2–S9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.016>.
15. The biological cost of antibiotic resistance / D. I. Andersson [et al.] // *Enzyme-Mediated Resistance to Antibiotics: Mechanisms, Dissemination, and Prospects for Inhibition*. – 2007. – P. 339–348. <https://doi.org/10.1128/9781555815615.ch21>.
16. Козлов И. В. Лекарственная резистентность – проблема современности / И. В. Козлов, Т. А. Денисюк // Материалы V Международной научно-практической конференции, посвященной 88-летию Курского государственного медицинского университета, 85-летию кафедры фармакологии и 10-летию Института международного образования Харбинского медицинского университета, Курск, 18–19 октября 2022 г. / ФГБОУ ВО КГМУ. – Курск, 2022. – С. 131.
17. Красавцева, К. С. Антибиотики и антибиотикорезистентность у животных / К. С. Красавцева, О. В. Черкасова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неделя студенческой науки», Москва, 25 апреля 2023 г. / МБА имени К.И. Скрябина. – М., 2023. – С. 167–170.
18. Багова, Л. Р. Возможные механизмы антибиотикорезистентности у различных бактерий (Обзор литературы) / Л. Р. Багова, К. А. Ильина, Д. С. Громова // Материалы I Международной научно-практической конференции «Научные исследования молодых ученых», Москва, 26 апреля 2022 г. – М., 2022. – С. 13–19.
19. Батоев, Н. О. Антибактериальные препараты. Природные источники резистентности к антибиотикам / Н. О. Батоев // Материалы Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы фармацевтических и естественных наук», Иркутск, 17–21 мая 2021 года. – Иркутск, 2021. – С. 307.
20. Антибиотикорезистентность: анализ проблемы и возможные пути ее решения / М. А. Митяева [и др.] // *Современные аспекты медицины и фармации: сб. тр. / ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России*. – Кемерово, 2023. – С. 232.
21. Martínez, J. L. Predicting antibiotic resistance / J. L. Martínez, F. Baquero, D. I. Andersson // *Nature Reviews Microbiology*. – 2007. – Vol. 5, № 12. – P. 958–965.
22. Teuber, M. Veterinary use and antibiotic resistance / M. Teuber // *Current opinion in microbiology*. – 2001. – Vol. 4, № 5. – P. 493–499. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00241-1](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00241-1).
23. Sipahi, O. R. Economics of antibiotic resistance / O. R. Sipahi // *Expert review of Anti-infective Therapy*. – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 523–539. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.4.523>.
24. An overview of antibiotic and antibiotic resistance / K. W. Chin. [et al.] // *Environmental Advances*. – 2023. – Vol. 11. – P. 310–331. <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2022.100331>.

References

1. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Mechanisms of antibiotic resistance in important gram-positive and gram-negative pathogens and novel antibiotic solutions. *Antibiotics*. 2021;10(4):415. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040415>.
2. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *Journal of infection and public health*. 2017;10(4):369-378. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>.
3. Larsson DJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(5):257-269.
4. Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, Wiczorek K, Dec M, Nowaczek A, Osek J. Antibiotic resistance in bacteria—A review. *Antibiotics*. 2022;11(8):1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>.
5. Arep'eva MA, Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina JuE, Sidorenko SV. Sistematičeskij obzor matematičeskikh modelej, primenjaemyh dlja prognozirovanija razvitija rezistentnosti bakterij k antibiotikam. *Kliničeskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2014;16(2):137-143. (Russian)
6. Pruntova, OV, Rusaleev VS, Shadrova NB. Sovremennoe predstavlenie o mehanizmah antimikrobnaj rezistentnosti bakterij (analitičeskij obzor). *Veterinarija segodnja*. 2022; 11(1):7-13. (Russian)
7. Vlasova, AS, Bessarabova EV. Problema ustojčivosti mikroorganizmov antibakterial'nyh preparatam. *International Scientific and Practical Conference dedicated to the 105th anniversary of the foundation of the Scriabin Moscow State Medical University*, 2023; Moscow. Moscow: Scriabin Moscow State Medical University-MBA; 2023. p. 50-2. (Russian)
8. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiología* (Madrid, Spain). 1996;12(1):9-16.
9. Pallasch T J. Antibiotic resistance. *Dental Clinics*. 2003; 47(4):623-639. [https://doi.org/10.1016/S0011-8532\(03\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S0011-8532(03)00039-9).
10. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hos-sain N. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus*. 2017;9(6):e1403. <https://doi.org/10.7759/cureus.1403>.
11. Walsh T. Introduction: antibiotic resistance. *Chemical reviews*. 2005;105(2):391-4. <https://doi.org/10.1021/cr030100y>.

- 12 Munita JM. Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*. 2016;5(17):481-511. <https://doi.org/10.1128/9781555819286.ch17>.
- 13 Gootz TD. The global problem of antibiotic resistance. *Critical Reviews™ in Immunology*. 2010;30(1):79-93. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v30.i1.60>.
- 14 Gould IM. The epidemiology of antibiotic resistance. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32:S2-S9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.016>.
- 15 Andersson DI, Patin SM, Nilsson AI, Kugelberg E. The biological cost of antibiotic resistance. *Enzyme-Mediated Resistance to Antibiotics: Mechanisms, Dissemination, and Prospects for Inhibition*. 21:339-348. <https://doi.org/10.1128/9781555815615.ch21>.
- 16 Kozlov IV, Denisjuk TA. Lekarstvennaja rezistentnost' – problema sovremennosti. *V International Scientific and Practical Conference dedicated to the 88th anniversary of Kursk State Medical University, 85th anniversary of the Department of Pharmacology and 10th anniversary of the Institute of International Education of Harbin Medical University*, 2022 October 18–19; Kursk. Kursk: Kursk State Medical University; 2022. p. 131. (Russian)
- 17 Krasavceva KS, Cherkasova OV. Antibiotiki i antibiotikorezistentnost' u zhivotnyh. *International Scientific and Practical Conference dedicated to the 105th anniversary of the foundation of the Scriabin Moscow State Medical University*, 2023 April 25; Moscow. Moscow: Scriabin Moscow State Medical University-MBA; 2023. p. 167–170. (Russian)
- 18 Bagova LR, Il'ina KA, Gromova DS. Vozmozhnye mehanizmy antibiotikorezistentnosti u razlichnyh bakterij (Obzor literatury). *I International Scientific and Practical Conference "Scientific Research by Young Scientists"*, 2022 April 26, Moscow. Moscow: Tolmachevo, 2022. p. 13–19. (Russian)
- 19 Batoev NO. Antibakterial'nye preparaty. Prirodnye istochniki rezistentnosti k antibiotikam. *All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Topical Issues of Pharmaceutical and Natural Sciences"*, 2021 May 17–21, Irkutsk. Irkutsk: Irkutsk State Medical University, 2021. p. 307. (Russian)
- 20 Mitjaeva MA, Uogintas AA, Doroganova VV, Halahin VV, Beregovyh GV, Ganiev HA. Antibiotikorezistentnost': analiz problemy i vozmozhnye puti ee reshenija. *Sovremennye aspekty mediciny i farmacii*, 2023. Kemerovo: Kemerovo State Medical University, 2023. p. 232. (Russian)
- 21 Martínez JL, Baquero F. Predicting antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*. December 2007;5(12):958-965.
- 22 Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance. *Current opinion in microbiology*. 28 September 2001; 4(5):493-499. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00241-1](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00241-1).
- 23 Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. *Expert review of Anti-infective Therapy*. 10 Jan 2008;6(4):523-539. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.4.523>.
- 24 Chin KW, Tiong HLM, Luang-InV, Ma NL. An overview of antibiotic and antibiotic resistance. *Environmental Advances*. 2023;11:310-31. <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2022.100331>.

OVERVIEW OF THE RESISTANT BACTERIA PROBLEMS AND THE CURRENT SITUATION

V. S. Zayats, S. N. Shahab

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,
Minsk, Republic of Belarus*

Background. Antibiotic resistance has been called one of the most serious global threats of the 21st century. Despite significant advances in the development of antibacterial drugs, infections remain one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Insufficient effectiveness of existing drugs is associated with the formation and spread of acquired microbial resistance.

Objective. To conduct an analytical review of modern sources of scientific literature covering the emergence of resistant forms of bacteria, modern approaches to the creation of new antibiotics and measures to prevent the emergence of resistant strains.

Material and Methods. Local and foreign references on this problem were analyzed.

Results. The greatest concern is the use of antibiotics classified as not recommended, or the use of antibiotics with incorrect dosage or inappropriate combinations.

Conclusions. Antibiotic resistance is steadily increasing worldwide. To avoid irreversible consequences, both domestic and global policies to stop the overuse and misuse of antibiotics, as well as the introduction of new antibiotic medicines, must be developed and enforced.

Keywords: resistance, antibiotics, peptides, resistance genes, bacteria.

For citation: Zayats V. S., Shahab S. N. Overview of the resistant bacteria problems and the current situation. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 73–79 (in Russian).

Поступила 03.04.2025

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ VZV- ИНФЕКЦИИ

Н. В. Матиевская¹, Л. В. Миклаш², А. И. Сидоркевич¹, А. Д. Сидоренко³

¹*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь;*

²*Гродненский областной центр гигиены и эпидемиологии,
Гродно, Беларусь;*

³*Гродненская областная инфекционная клиническая больница,
Гродно, Беларусь*

Введение. VZV-инфекция – повсеместно распространенное заболевание, первичная инфекция при которой протекает в виде ветряной оспы. У 10–30 % перенесших ветряную оспу реактивация VZV проявляется в виде опоясывающего лишая, приводя к развитию постгерпетической невралгии у 5–30 % пациентов, поражению органа зрения – у 9–25 %.

Цель исследования. Представить современное состояние вопроса по вакцинации против VZV-инфекции.

Материалы и методы. Представлены данные официального учета заболеваемости ветряной оспой в Гродненской области и Республике Беларусь, произведён систематический обзор научных публикаций по вакцинации от ВО и ОЛ за период 2015–2025 гг.

Результаты. Ветряная оспа остается одной из наиболее распространенных воздушно-капельных инфекций в Гродненской области и Республике Беларусь, заболеваемость при которой достигает более 800,0 на 100 тыс. населения. Двухдозная схема вакцинация живой аттенуированной вакциной против ветряной оспы, а также рекомбинантной субъединичной вакциной против опоясывающего лишая являются безопасными и эффективными в профилактике VZV-инфекций, в том числе у иммунокомпростированных пациентов и лиц пожилого возраста.

Выводы. VZV-инфекция сохраняет социальную значимость в настоящее время. Внедрение вакцинации ветряной оспы и опоясывающего лишая позволит снизить бремя VZV-инфекции и улучшить здоровье населения.

Ключевые слова: ветряная оспа, опоясывающий лишай, вакцинация, нежелательные явления, поствакцинальный иммунитет, экономическая эффективность

Для цитирования: Современные подходы к вакцинации против VZV- инфекции / Н. В. Матиевская, Л. В. Миклаш, А. И. Сидоркевич [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 80–91.

Введение

Varicella zoster (VZV) – герпетический вирус 3 типа, с воздушно-капельным механизмом передачи. VZV-инфекция может протекать в виде ветряной оспы (ВО) или опоясывающего лишая (ОЛ). У 10–30 % взрослых латентный вирус ветряной оспы реактивируется и проявляется в виде опоясывающего лишая, как правило, у лиц старше 60 лет. К подростковому возрасту подавляющее большинство детей имеют антитела к VZV, которые чаще всего являются результатом перенесенной ВО, а в регионах мира где внедрена вакцинация – результатом поствакцинального иммунитета. В связи с высокой распространённостью, тяжёлым течением, особенно у лиц пожилого возраста и пациентам с иммунодепрессией, ВО и ОЛ остаются значимой медицинской проблемой в на-

стоящее время. Среди людей в возрасте 60 лет и старше заболеваемость ОЛ составляет приблизительно 10 в год на 1000 человек. У 5–30 % из них развивается постгерпетическая невралгия, у 9–25 % – поражения органа зрения, 1–4 % пациентов нуждаются в госпитализации по поводу ОЛ [1, 2, 3]. Вакцинация против ВО включена в национальные календари в 45 странах мира. Причины, по которым не все страны до сих пор внедрились вакцинацию, продолжают активно обсуждаться. Так считается, что осложнения ВО в целом редки, тяжелую форму заболевания переносят не более 1 % инфицированных лиц. Предполагается, что массовая иммунизация детей против VZV приведет к снижению иммунного контроля над VZV во взрослой популяции, что в свою очередь, приведет к более частой реактивации VZV с развитием ОЛ

у взрослых в дальнейшем. Низкий и средний уровень охвата вакцинацией против ВО сместит возрастное распределение заболеваемости в сторону более старших возрастных групп, которые будут чаще переносить более тяжелые формы заболевания ВО, так как известно, что у людей, заболевших ветряной оспой в старшем возрасте осложнения ВО встречаются чаще, чем у детей. Предполагается, что, как и в случае с другими вакциноуправляемыми инфекциями, поствакцинальный иммунитет будет значительно слабее и кратковременнее по сравнению с постинфекционным иммунитетом. Доводами в пользу вакцинации являются: возможность предотвращения значительного числа тяжелых случаев ВО, уменьшения количеств госпитализаций и экономических затрат, связанных с лечением пациентов с ВО [4]. Например по оценочным данным вакцинация предотвращает 4 миллиона случаев ВО ежегодно в Соединенных Штатах, при этом считается, что 1 % этих предотвращенных случаев (приблизительно 40 000) были бы тяжелыми заболеваниями [4, 5].

До 6 % пациентов, инфицированных VZV, могут иметь осложнения, требующие госпитализации и, следовательно, стационарного лечения. Поэтому прямые расходы на лечение детей, госпитализированных с ВО, значительно выше, чем у амбулаторных пациентов, и составляют от 554 до 959 евро (что эквивалентно 591–1023 долларам США в 2015 году). Ежегодные экономические затраты на лечение ветряной оспы в России оцениваются в 11 миллиардов рублей (примерно 143 миллиона долларов США). Следует отметить, что эта оценка может быть занижена из-за неполной регистрации всех случаев заболевания [6].

Цель работы: представить современное состояние вопроса по вакцинации против VZV-инфекции.

Материалы и методы

Представлены данные официального учета заболеваемости ветряной оспой в Гродненской области и Республике Беларусь с 2015 г., произведён систематический обзор научных публикаций по вакцинации от ВО и ОЛ.

Результаты и обсуждение

По данным официального учета заболеваемость ВО в ГР и РБ остается на достаточно высоком уровне (таблица 1).

Таблица 1 – Заболеваемость ветряной оспой в Гродненской области и Республике Беларусь в 2015–2025 гг.

Table 1 – Incidence of chickenpox in the Grodno region and the Republic of Belarus in 2015–2025

Год	Абс. количество случаев ВО в Гродненской области	Заболеваемость на 100 тыс. населения в Гродненской области	Заболеваемость на 100 тыс. населения в Республике Беларусь
2015	7056	671,2	731,9
2016	7845	747,9	382,7
2017	6638	634,9	344,8
2018	7446	715,2	792,9
2019	6193	597,5	776,8
2020	5651	550,9	554,2
2021	5481	538,4	559,4
2022	8798	874,0	628,1
2023	5063	507,0	710,8
2024	5129	516,7	623,8
8 месяцев 2025	6622	667,2	461,8
8 месяцев 2024	3779	380,7	492,2

Как видно из представленной таблицы 1, в Гродненской области ежегодно выявляется более 5000 случаев ВО в год, при этом наиболее высокий показатель – 8798 случаев был зафиксирован в 2022 г. Заболеваемость ветряной оспой /ВО/ остается высокой как в Гродненской области, так и в Республике Беларусь в целом, что подчеркивает социальную значимость данной инфекции.

Вакцинация от ветряной оспы /ВО/ проводится живой аттенуированной вакциной. Вакцинальный штамм «Ока» вируса ВО, используемый в вакцинах, был впервые выделен в Японии в 1970-х годах. Материалом для выделения послужила везикулярная жидкость от пациента мужского пола по имени Ока (P-Oka), перенесшего ветряную оспу в легкой форме. Вакцина против вируса ветряной оспы была впервые лицензирована для применения среди детей из групп риска в нескольких европейских странах в 1984 году, в Японии в 1986 году, в Корее – 1988 году [5–7].

В настоящее время в разных странах мира применяются вакцины для профилактики ветряной оспы, такие как «Варилрикс» (производство GlaxoSmithKline, Бельгия), «Окавакс» (разработка Biken/Санофи, Япония-Франция), «Varicella Vaccine Live» (производство Sinovac, Китай), «Varivax» (производство Merck & Co., США). Кроме того, в Бельгии была разработана и протестирована комбинированная вакцина от кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы MMRV(ProQuad) [4, 5].

Выделяют так называемые приоритетные группы населения для вакцинации от ВО [5, 6]:

Вакцинация рекомендуется людям, которые находятся в тесном контакте с лицами с ослабленным иммунитетом, подверженных высокому риску серьезных осложнений VZV-инфекции (например, медицинским работникам, членам семей лиц с ослабленным иммунитетом);

Вакцинация показана лицам, относящимся к перечисленным ниже группам, для которых характерен высокий риск инфицирования и восприимчивость к данному заболеванию:

- лица, проживающие или работающие в среде, где возможно заражение вирусом ВО (например, воспитатели детей младшего возраста, сотрудники детских садов, а также жители и персонал учреждений интернатного типа);
- лица, подверженные высокому риску инфицирования ветряной оспой вследствие проживания или работы в местах с высокой плотностью людей, включая студентов, заключенных, персонал исправительных учреждений и военнослужащих;
- небеременные женщины детородного возраста - для снижения риска передачи вируса ВО плоду в последующем. У женщин следует уточнять не беременны ли они, и рекомендовать им избегать беременности в течение 1 месяца после введения каждой дозы вакцины;
- лицам, выезжающим за пределы страны, рекомендуется вакцинация против ВО при отсутствии подтвержденного иммунитета (наличия специфических антител). Особое внимание следует уделить тем лицам, у которых предполагается тесные контакты с местным населением, учитывая высокую распространенность ВО во многих регионах мира;
- иммигранты и беженцы [9-11].

В 2007 году Соединенные Штаты приняли решение о переходе от однократной к двухкратной вакцинации против ветряной оспы. Причиной послужили продолжающиеся вспышки заболевания среди вакцинированного населения несмотря на то, что однократная доза демонстрировала эффективность свыше 80 %. Вторая доза была введена для того, чтобы обеспечить адекватный иммунный ответ у примерно 25 % вакцинированных, у которых однократная прививка не привела к выработке достаточного количества антител. Исследования подтверждают, что двухкратная вакцинация превосходит однократную по таким показателям, как частота сероконверсии, уровень антител, общая эффективность и продолжительность иммунитета. Детям для защиты от ВО вакцинация проводится в два этапа – первая доза обычно вводится в период с 12 до 15 месяцев, а вторая – в возрасте от 4 до 6 лет. Взрослых, которые не болели ВО или не были вакцинированы, необходимо вакцинировать

также двумя дозами вакцины с интервалом не менее 4 недель [11–16].

Необходимо учитывать, что после вакцинации возможно возникновение ВО. Так по рекомендациям экспертов ВОЗ выделяют, так называемый, вакциноассоциированный случай ВО. При этом отмечается появление сыпи, подобной наблюдаемой при ВО, у лица, получившего прививку за 5–42 дня до появления сыпи, или выделение вакцинного штамма вируса из материала высыпаний на коже. Эти случаи требуют введения карантинных мер таких же как и случаи ВО, вызванной диким типом вируса, ввиду контагиозности и способности распространяться вакцинного штамма, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом [17]. У детей, заболевших ВО после вакцинации может развиваться видоизмененная форма ВО у привитого лица. Эта форма представляет собой заболевание, вызываемое вирусом дикого типа у привитых лиц (>42 дней после вакцинации). Видоизмененная ВО обычно протекает в легкой форме при наличии <50 очагов повреждения кожи, легкой степени лихорадки или без нее и более короткого периода сохранения сыпи. Сыпь может быть атипичной с преобладанием макулопапулезных элементов и меньшим количеством пузырьков. Видоизмененная форма ВО является контагиозной, хотя и в меньшей степени, чем заболевание у непривитых лиц [18, 19].

К противопоказаниям к введению вакцины против ВО относятся [20, 21, 22]:

- тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины против ВО или ее компонент (например, неомицин, желатин, вакцины против ВО не содержат яичного белка);
- беременность или планируемая беременность в ближайшее время;
- тяжелая иммуносупрессия: гематологические и солидные опухоли или текущая химиотерапия, врожденный или приобретенный иммунодефицит Т-лимфоцитов. В тоже время дефицит В-лимфоцитов (например, гипогаммаглобулинемия) не является противопоказанием к вакцинации против ВО, но препараты крови, используемые для лечения гуморального дефицита, могут влиять на качество и продолжительность иммунного ответа;
- ВИЧ-инфекция при наличии тяжелого иммунодефицита. ВИЧ-инфицированные пациенты без тяжелой иммуносупрессии могут получить однокомпонентную вакцину против ветряной оспы;
- терапия иммунодепрессантами, например у пациентов после трансплантации солидных орга-

нов или гемопоэтических стволовых клеток, а также тем, кто получает биологические препараты для лечения аутоиммунных заболеваний (например, антагонисты рецепторов ИЛ-1 (анакинра), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) и анти-CD20-агенты (ритуксимаб);

- длительная системная терапия глюкокортикоидами в высоких дозах (≥ 2 недель преднизолона ≥ 20 мг в день или преднизолона ≥ 2 мг/кг в день [для детей весом < 10 кг] или эквивалент);
- нелеченный активный туберкулез.

Вакцина против ВО индуцирует комплексный иммунный ответ, включающий как гуморальный, так и клеточный компоненты. Гуморальный иммунитет обеспечивается выработкой IgG-антител, а клеточный иммунитет характеризуется активацией CD4⁺ Т-хелперов и CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к вирусу ВО. Хотя точная продолжительность поствакцинального иммунитета еще не установлена, данные исследований эффективности свидетельствуют о потенциальной защите, сохраняющейся до 10 лет после вакцинации [14].

В двух систематических обзорах, включавших более 40 исследований, эффективность однократной вакцинации против ВО составила 80 % в профилактике возникновения ВО любой степени тяжести; 95–98 % – в предотвращении среднетяжелого или тяжелого заболевания с наличием осложнений, требующих медицинской помощи, госпитализации или приводящих к смерти. Схема вакцинации с введением двух доз вакцины оказалась более эффективной, чем одна доза, для профилактики ВО любой степени тяжести, обеспечивая среднюю эффективность приблизительно от 92 до 93 процентов (95 % доверительный интервал: 84–98 %) [21, 22].

Преимущество двухдозовой схемы вакцинации было продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 5285 здоровых детей в возрасте от 12 до 22 месяцев [20]. Эффективность двух доз вакцины против ВО (введенной в виде 4-компонентной вакцины MMRV) в предотвращении лабораторно или эпидемиологически подтвержденного заболевания ветряной оспой составила 95 % (97,5 % ДИ 92–97 %), а эффективность однократной дозы – 65 % (97,5 % ДИ 57–72 %). Вероятность рецидива инфекции при двух дозах была в семь раз (95 % ДИ 5–10 раз) ниже, чем при однократной. Кроме того, общая заболеваемость ветряной оспой снизилась на 85 % после введения двухдозовой схемы вакцинации (с 25,4 на 100 000 населения в 2005–2006 годах до 3,9 на 100 000 населения в 2013–2014 годах) [22, 26].

Вакцина против ВО, как правило, хорошо переносится. Данные системы отчетности о побочных эффектах вакцинации в США свидетельствуют о том, что серьезные побочные эффекты (например, приводящие к госпитализации, опасным для жизни заболеваниям, постоянной инвалидности или смерти) встречаются редко (1,3 на 100 000 введенных доз) [15, 18].

К местным и системным реакциям, возникающим после вакцинации относят [17, 21, 24]:

реакции в месте инъекции – около 20 % детей и 25 % подростков и взрослых жалуются на боль, болезненность или покраснение в месте инъекции;

сыпь – примерно у 1–3 % пациентов, получивших вакцину против ВО, развивается локальная сыпь, состоящая из двух–пяти высыпаний в месте инъекции, у 3–5 % в течение месяца после иммунизации развивается генерализованная сыпь, похожая на ветряную оспу;

лихорадка и фебрильные судороги – температура $> 38,9$ °C (102 °F) наблюдается примерно у 15 % детей младше 13 лет, температура $> 37,8$ °C (100 °F) – примерно у 10 % подростков и взрослых.

К потенциальным тяжелым осложнениям, связанным с вакцинацией против VZV, относятся опоясывающий лишай, пневмония, менингит, инсульт и тромбоцитопения. Особую группу риска составляют пациенты с недиагностированным иммунодефицитом. У них, в редких случаях, vOka мог спровоцировать тяжелые реакции, включая системные инфекции, пневмонию, гепатит и менингит. Эти состояния могли быть обусловлены различными иммунными нарушениями, такими как проблемы с NK-клетками, ВИЧ-инфекция или тяжелый комбинированный иммунодефицит. Хотя большинство таких инфекций успешно лечились противовирусными препаратами, в исключительных ситуациях терапия могла быть неэффективной. За четверть века использования vOka в США было зарегистрировано всего 6 случаев смерти в результате вакцинации от VZV, и все они были связаны с вакцинацией лиц с иммунодефицитом (двое из них получили вакцину против опоясывающего лишая). Это значительно меньше, чем количество смертей от естественных инфекций VZV среди данной группы населения до внедрения вакцинации [16, 21, 23].

Вакцинация против ВО признана экономически эффективной и рентабельной с точки зрения общественного здравоохранения и экономики. Так, внедрение вакцинации позволило снизить затраты в Польше и Венгрии, связанные с амбулаторным лечением ветряной оспы у 12–14,6 % детей в возрасте от 1 до 12 лет (по расчетным данным на 2015 г. – 53 доллара США), а также косвенные за-

траты, связанные с временным прекращением работы родителями, осуществляющими уход за заболевшими детьми по оценочным данным в среднем на 101–178 долларам США на каждый случай заболевания ВО. Анализ экономической эффективности показал, что в 2008 году каждый доллар, вложенный в программу универсальной вакцинации против ветряной оспы, принес 2,70 доллара экономии [14, 21].

Вакцинальный календарь Республики Беларусь предусматривает проведение вакцинации от ВО по эпидпоказаниям детям, которым планируется проведение операции по трансплантации органов и (или) тканей человека, при отсутствии антител или через 2 года после окончания иммуносупрессивной терапии после проведенной такой трансплантации. Остальные категории граждан могут прививаются на платной основе.

Примерно каждый третий житель США в течение жизни заболевает опоясывающим лишаем. Риск развития опоясывающего лишая увеличивается с возрастом или при ослаблении иммунитета. У большинства людей опоясывающий лишай переносит его только один раз. Однако опоясывающий лишай может возникнуть и несколько раз в течение жизни. Наиболее частым осложнением опоясывающего лишая является сильная боль в области, где появилась сыпь – постгерпетическая невралгия (ПГН), которая развивается примерно у 10–18 % людей с опоясывающим лишаем. Риск ПГН также увеличивается с возрастом [1, 27].

В настоящее время в клинической практике для профилактики ОЛ и его тяжелых осложнений – в том числе, постгерпетической невралгии, разработаны две вакцины, различные по составу: живая аттенуированная вакцина (Zostavax; в англоязычной литературе упоминается как LZV), внедрена в клиническую практику с 2006 года [1], и рекомбинантная субъединичная вакцина с адъювантом (Shingrix; в англоязычной литературе упоминается как RZV), – используется с 2017 года [27].

Живая аттенуированная вакцина Zostavax, ранее применявшаяся для профилактики ОЛ, была постепенно выведена из обращения в большинстве стран в период с 2020 по 2023 год. Рекомбинантная гликопротеиновая вакцина Shingrix (RZV) используется во многих странах мира (Австрии, Германии, Нидерландах, Испании и США) и представляет современный стандарт вакцинации против ОЛ. В состав вакцины включен гликопротеин Е вируса ветряной оспы (VZV) и адъювант AS01B [5].

RZV получила одобрение FDA в США для профилактики опоясывающего герпеса у взрослых в возрасте 50 лет и старше. ACIP рекомендовал эту

вакцину для иммунокомпетентных взрослых той же возрастной группы. Эта рекомендация была официально принята CDC в январе 2018 года. С 2021 года FDA расширило показания к применению RZV, включив в него взрослых в возрасте ≥ 18 лет, которые подвергаются или будут подвергаться повышенному риску развития ОЛ из-за иммунодефицита или иммуносупрессии, связанными с заболеваниями или терапией. Для достижения максимальной защиты от ОЛ рекомендуется двукратная вакцинация. Обычно вторую дозу вводят через 2–6 месяцев после первой. Однако, для людей с ослабленным иммунитетом, которым необходимо быстро сформировать иммунитет (например, если вакцинация проводится до начала иммуносупрессивной терапии), интервал между дозами может быть сокращен до 1–2 месяцев. Двухдозовая схема вакцинации показана всем пациентам, независимо от того, болели ли они ранее ОЛ или получали живую вакцину ZVL [23, 46].

Вакцинация против ОЛ особых групп населения должна осуществляться по индивидуальным схемам. Так, начинать вакцинацию против опоясывающего лишая пациентам, перенесшим аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) рекомендуется не ранее, чем через 3–12 месяцев после трансплантации. Сроки зависят от того, когда будет прекращена профилактическая противовирусная терапия. Лучше всего сделать прививку до отмены противовирусных препаратов. После аллогенной ТГСК вакцинация проводится не ранее, чем через 6–12 месяцев после трансплантации. Сроки также зависят от времени прекращения профилактической противовирусной терапии. Оптимальным подходом считается – вакцинироваться до прекращения приема противовирусных препаратов. Пациентам после трансплантации солидных органов оптимально введение вакцины RZV до трансплантации, если это возможно. Если вакцинация до трансплантации невозможна – введение вакцины рекомендуется в период стабильной работы пересаженного органа (без признаков отторжения) и при поддерживающей иммуносупрессивной терапии, но не ранее 6–12 месяцев после трансплантации [31].

Пациентам с онкологическими заболеваниями оптимально введение вакцины RZV до начала химиотерапии, иммуносупрессивной терапии, лучевой терапии или удаления селезенки (спленэктомии). Если вакцинация до лечения невозможна, то введение вакцины RZV рекомендуется после восстановления иммунной системы после завершения лечения онкологического заболевания,

когда иммунный ответ будет наиболее вероятным, что особенно важно для пациентов на длительной иммуносупрессии. При проведении анти-В-клеточной терапии (например, ритуксимабом) введение RZV рекомендуется примерно за 4 недели до следующего запланированного введения препарата [32].

У людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) антиретровирусная терапия может улучшить иммунный ответ на вакцину. Рекомендуется не откладывать вакцинацию RZV при высоком уровне вирусной нагрузки ВИЧ или низкого количества CD4+Т-лимфоцитов, если это приведет к значительной задержке вакцинации [32].

Пациентам с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями оптимально провести вакцинацию RZV до начала иммуносупрессивной терапии или стабилизации клинического состояния на проводимой терапии. Обострение аутоиммунного заболевания является противопоказанием к вакцинации [31, 32].

RZV можно вводить пациентам, которые ранее получили вакцину против ветряной оспы (например – Varivax, ProQuad) или были провакцинированы живой вакциной (ZVL) от ОЛ. Однако необходимо выждать не менее 8 недель, прежде чем делать прививку RZV. Лицам, которые ранее получали ZVL (живая аттенуированная вакцина против опоясывающего лишая), необходимо вакцинироваться RZV, так как эффективность ZVL существенно снижается со временем [32].

Вакцинация RZV на фоне приема противовирусных противогерпетических препаратов имеет свои особенности. Поскольку RZV не содержит живой вирус, вакцину можно вводить пациентам, принимающим противовирусные препараты, если это необходимо. Если пациент принимает противовирусные препараты в профилактических целях (например, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), рекомендуется начинать вакцинацию RZV примерно за 2 месяца до планируемого прекращения приема противовирусных препаратов [32].

Рекомбинантные вакцины, такие как RZV, могут вводиться одновременно с другими инактивированными или живыми вакцинами против различных заболеваний, независимо от способа их введения [33]. В случае двух парентеральных инъекций следует использовать разные места инъекций и отдельные иглы и шприцы [34].

Вакцина RZV может вызывать как местные реакции в месте инъекции, так и системные побочные эффекты. После второй дозы эти реакции обычно менее выражены. Пожилые люди (70 лет и старше) переносят вакцинацию легче, чем люди

в возрасте от 50 до 69 лет. Побочные эффекты обычно проходят самостоятельно в течение одного-трех дней и редко приводят к отказу от завершения курса вакцинации [35–37].

Наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией после инъекции RZV является боль в месте введения. Согласно данным клинических исследований, данное явление наблюдалось у 78 % испытуемых [38].

В ходе клинических испытаний вакцины наиболее частыми общими побочными эффектами были боли в мышцах (44,7 %), чувство усталости (44,5 %), головные боли (37,7 %), озноб (26,8 %), повышение температуры (20,5 %) и расстройства пищеварения (17,3 %). Значительное влияние на повседневную жизнь эти побочные эффекты оказали у 10,8 % вакцинированных, по сравнению с 2,4 % в группе плацебо. Сочетание местных и общих реакций, мешающих обычной деятельности, наблюдалось чаще у тех, кто получил вакцину (16,5 %), чем у тех, кто получил плацебо (3,1 %). При этом, частота серьезных побочных эффектов, заболеваний, связанных с иммунитетом, и смертельных случаев не различалась между группами вакцины и плацебо [39].

Системные реакции на вакцину RZV обычно были кратковременными, продолжительностью от одного до трех дней, и редко приводили к отказу от введения второй дозы. В исследовании с участием 401 взрослого, получившего RZV, не было выявлено значительного влияния первой дозы на физическое функционирование и показатели качества жизни. Аналогичные результаты были получены и после введения второй дозы. Тем не менее, у участников, сообщивших о тяжелых реакциях (3 степени), наблюдалось временное снижение физической функции в течение первых 48 часов после введения каждой дозы [2, 37].

В рамках постлицензионного надзора за вакциной RZV было проведено восьмимесячное исследование, в ходе которого было проанализировано 4381 сообщение о нежелательных явлениях. Результаты показали, что частота серьезных побочных эффектов (таких как госпитализация или угрожающие жизни состояния) оставалась низкой, что подтверждает данные, полученные в ходе клинических испытаний до лицензирования. Типы зарегистрированных нежелательных явлений (лихорадка, реакции в месте инъекции и т. д.) также соответствовали тем, которые наблюдались ранее. При этом было отмечено крайне мало случаев, указывающих на развитие иммуноопосредованных заболеваний. Исследование выявило, что 65 % сообщений о побочных эффектах поступило от женщин. Кроме того, у лиц в возрасте 50–69 лет

чаще наблюдались общие симптомы, в то время как у лиц старше 70 лет преобладали местные реакции, такие как покраснение и боль в месте инъекции [40].

При обсуждении возможных побочных эффектов вакцины RZV с пациентами, важно отметить, что примерно 16 % вакцинированных могут испытывать реакции, влияющие на их способность выполнять повседневные задачи. Эти реакции, как правило, кратковременны, длятся от одного до двух дней. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от интенсивной физической активности в течение нескольких дней после вакцинации [32].

В некоторых опубликованных источниках отмечается потенциальная связь вакцины RZV с синдромом Гийена-Барре (СГБ). Постмаркетинговое исследование, охватившее более 3,7 миллиона вакцинированных людей RZV, выявило повышенный риск СГБ у людей старше 65 лет в течение 42 дней после вакцинации. Согласно этому исследованию, на каждый миллион введенных доз RZV приходилось примерно три дополнительных случая СГБ [44]. Дополнительный анализ показал, что после первой дозы RZV наблюдалось около шести дополнительных случаев СГБ на миллион доз в течение того же 42-дневного периода. Однако после второй дозы повышенного риска СГБ не было зафиксировано. Важно отметить, что риск развития СГБ у людей в возрасте от 50 до 65 лет в данном исследовании не оценивался [43, 44].

Эффективность вакцины RZV в профилактике ОЛ и постгерпетической невралгии оценивалась в ряде клинических исследований, которые продемонстрировали высокую эффективность вакцинации. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях, где участники получали RZV или плацебо, было показано значительное снижение заболеваемости ОЛ. RZV снижала частоту ОЛ и постгерпетической невралгии примерно на 90 % или более в течение трех лет наблюдения. RZV продемонстрировала эффективность у пациентов с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями сердца, легких, печени и почек. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях оценивали эффективность RZV у участников, получавших либо рекомбинантную вакцину, либо плацебо. В исследовании оценивались, включавшем 15 411 участников в возрасте ≥ 50 лет. Было продемонстрировано, что вакцина RZV значительно снижает риск развития ОЛ. В течение трех лет наблюдения, у людей, получивших RZV, риск заболеть ОЛ был существенно ниже, чем у тех, кто получил плацебо (6 случаев против 210). Общая эффективность вакцинации против ОЛ составила

97,2 % (95% доверительный интервал [ДИ], 93,7–99,0; $P < 0,001$). Также важно отметить, что вакцина RZV предотвращала развитие тяжелого осложнения ОЛ – постгерпетической невралгии: 0 случаев в группе RZV против 18 в группе плацебо [41].

В исследовании с участием 13 900 взрослых в возрасте 70 лет и старше, наблюдавшихся в среднем в течение 3,7 лет, эффективность RZV в профилактике ОЛ составила 90 %; ОЛ развился у 23 пациентов, получивших вакцину, по сравнению с 223 пациентами, получавшими плацебо. Кроме того, эффективность вакцины в отношении постгерпетической невралгии составила 89 % [42]. В обоих исследованиях эффективность вакцинации была высокой независимо от возраста реципиента, при этом у лиц старше 70 лет, она была сравнима с эффективностью у лиц более молодого возраста [42].

Долгосрочная оценка эффективности и иммунного ответа в течение 6 лет у взрослых, вакцинированных RZV в возрасте ≥ 50 лет было выполнено в когорте пациентов, ранее участвовавших в 2 исследованиях (ZOE-50 и ZOE-70) после ≥ 2 дополнительных лет наблюдения, что составило от 5,1 до 7,1 лет в среднем после вакцинации. В исследование было включено 7413 участников, при этом оценка эффективности вакцины была выполнена у 7277 (средний возраст на момент вакцинации 67,2 года), специфический гуморальный иммунитет (уровни антител к гликопротеину Е (gE)) был оценен у 813 лиц, клеточный (содержание gE-специфических CD4[2+] Т-клеток) – у 108. Эффективность RZV против ОГ в этом анализе составила 84,0 % (95% доверительный интервал, 75,9–89,8) Средние концентрации антител к gE и медиана показателя gE-специфических CD4[2+] Т-клеток достигли плато примерно в 6 раз выше уровней до вакцинации. Таким образом, результаты анализа показали, что клиническая эффективность RZV у пожилых людей сохраняется как минимум в течение 7 лет после вакцинации. Важно отметить, что RZV также продемонстрировала значительную эффективность в предотвращении постгерпетической невралгии (ПГН) –91,2 % (95% ДИ: 75,9–97,7) у лиц ≥ 50 лет и 88,8 % (95% ДИ: 68,7–97,1) у лиц ≥ 70 лет. Снижение эффективности вакцины со временем (97,6 % в первый год и 84,7 % в последующие три года у лиц ≥ 70 лет) подчеркивает необходимость рассмотрения бустерной вакцинации в будущем [43, 47].

Эффективности RZV через 10 лет после вакцинации оставалась высокой, а иммунный ответ на RZV более чем в 5 раз выше при сравнении с довакцинационным уровнем. Профиль безопасно-

сти RZV оставался клинически приемлемым. Эти данные свидетельствуют о том, что клиническая эффективность RZV у взрослых в возрасте ≥ 50 лет сохраняется до 10 лет после вакцинации, что позволяет рекомендовать практическим врачам увеличивать охват вакцинацией RZV в том числе и пациентам старшего возраста [48].

Анализ экономической эффективности вакцины RZV против ОЛ был выполнен на основании системного анализа литературных источников, опубликованных в базах PubMed, Embase и Cochrane в период с 1 января 2017 г. по 28 февраля 2022 г. Включались исследования по сравнивающим экономическую эффективность вакцинации RZV с живой вакциной против ОЛ или с отсутствием вакцинации. Вакцинация RZV против ОЛ была признана экономически эффективной в 15 из 18 исследований, включенных в обзор [48, 49].

Анализ экономической эффективности вакцины RZV проводился у 1600 канадских взрослых в возрасте 55 лет и старше, недавно перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и показал, что вакцина RZV предотвратила в среднем 116 случаев ОЛ, 27 случаев постгерпетической невралгии и 14 других осложнений ОЛ. Было рассчитано, что для предотвращения одного случая ОЛ необходимо вакцинировать в среднем 8 человек. Для предотвращения одного случая постгерпетической невралгии необходимо вакцинировать в среднем 35 человек. Затраты на вакцинацию составили 358 214 долларов. Однако, благодаря снижению прямых и косвенных расходов на здравоохранение (173 025 и 30 061 доллар, соответственно), общие дополнительные затраты для общества составляют в среднем 148 491 доллар за весь период жизни [48].

Медиана показателя ICER (коэффициент затрат-эффективности) составил 22 648 долларов (с диапазоном от 205 до 62 197 долларов) за один дополнительный год качественной жизни, полученный благодаря вакцинации RZV по сравнению с отсутствием вакцинации против ОЛ [47,48].

Список использованных источников

1. US Food and Drug Administration: Zostavax® (zoster vaccine live): high lights of prescribing information. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/zostavax>. (accessed 14.05.2025)
2. Impact of Reactogenicity After Two Doses of Recombinant Zoster Vaccine Upon Physical Functioning and Quality of Life: An Open Phase III Trial in Older Adults / K. E. Schmader [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2021. – Vol. 76(3). – P. 485–490.
3. CDC. Obtaining and evaluating evidence with grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) for herpes zoster vaccines. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2018 Avail-

Заключение

Ветряная оспа остается одной из наиболее распространенных и социально-значимых воздушно-капельных инфекций в Гродненской области и Республике Беларусь, заболеваемость при которой достигает более 800,0 на 100 тыс. населения.

Современные живые аттенуированные вакцины против ВО представляют собой эффективные и безопасные средства для профилактики болезни. Переход на двухдозовую схему вакцинации позволяет обеспечить достаточный уровень защиты как для отдельных людей, так и для общества в целом, а также снизить вероятность возникновения «прорывных» инфекций. Включение вакцинации против ВО в национальные календари вакцинации является экономически оправданным шагом, который приводит к значительному уменьшению уровней заболеваемости и связанных с этим прямых и косвенных экономических потерь.

Рекомбинантная вакцина Shingrix представляет собой значительный прогресс в профилактике ОЛ, особенно у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов. Двухдозовая схема вакцинации продемонстрировала высокую эффективность и безопасность в различных клинических исследованиях, несмотря на возможные местные и системные побочные эффекты, которые как правило, кратковременны и не приводят к тяжелым последствиям.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение длительности поствакцинального иммунитета, оценку необходимости бустерных доз и оптимизацию стратегий вакцинации для различных групп населения. Также важным направлением является оценка экономической эффективности вакцинации Shingrix с учетом снижения заболеваемости, затрат на лечение и улучшения качества жизни пациентов. Внедрение RZV в программы вакцинации позволит снизить бремя ОЛ и улучшить здоровье населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

able from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade>. (accessed 14.05.2025)

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2008. – Vol. 57(10). – P. 258–260.
5. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / S.J. Holmes [et al.] // Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. – 1996. – Vol. 45. – P. 1–36.
6. Phase 3, open-label, Russian, multicenter, single-arm trial to evaluate the immunogenicity of varicella vaccine

- (VARIVAX™) in healthy infants, children, and adolescents / E. M. Paradis [et al.] // *Hum Vaccin Immunother.* – 2021. – Vol. 17(11). – P. 4183–4189. doi: 10.1080/21645515.2021.1975451.
7. Nikolayeva, S.V. Vaccinal prevention of chickenpox: relevance of the problem / S.V. Nikolayeva, O.O. Pogorelova, Yu.N. Khlypovka, A.V. Gorelov // *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* – 2020. – Vol. 10. – P. 28–33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-28-33.
 8. Global varicella vaccination programs / Y. H. Lee [et al.] // *Clin Exp Pediatr.* – 2022. – Vol. 65(12). – P. 555–562. doi: 10.3345/cep.2021.01564.
 9. Varicella among immigrants from the tropics, a health problem / H. Kjersem, S. Jepsen // *Scand J Soc Med.* – 1990. – Vol. 18(3). – P. 171–174. doi: 10.1177/140349489001800303.
 10. High Rate of Varicella Complications among Mexican-Born Adults in Alabama / A. Jumaan // *Clinical Infectious Diseases.* – 2004. – Vol. 39(11). – P. 1633–1639 doi:10.1086/425613
 11. Strategies to prevent varicella among newly arrived adult immigrants and refugees: a cost-effectiveness analysis / P. Merrett, K. Schwartzman, P. Rivest, C. Greenaway. // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1040–1048. doi: 10.1086/512673.
 12. Kroger, A. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / A. Kroger, L. Bahta, P. Hunter. // *Timing and spacing of immunobiologics.* Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html> (accessed 14.05.2025)
 13. Freedman, M. S. Advisory Committee on Immunization Practices / M. S. Freedman, H. Bernstein, K. A. Ault // *Recommended Adult Immunization Schedule.* – 2021. – Vol. 174(3). – P. 374–384. doi: 10.7326/M20-8080.
 14. Murthy, N. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older / N. Murthy // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2023. – Vol. 10. – P. 141–144. doi: 10.15585/mmwr.mm7206a2
 15. Varela, F. H. Global impact of varicella vaccination programs / F. H. Varela, L. A. Pinto, M. C. Scotta // *Hum Vaccin Immunother.* – 2019. – Vol. 15(3). – P. 645–657. doi: 10.1080/21645515.2018.1546525.
 16. Gershon, A. A. Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster / A. A. Gershon, M. D. Gershon, E. D. Shapiro // *J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 224(4). – P. 387–397. doi: 10.1093/infdis/jiaa573.
 17. Study Group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. / B. Kuter [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2004. – Vol. 23(2). – P. 132–137. doi: 10.1097/01.inf.0000109287.97518.67.
 18. Kota, V. Varicella (Chickenpox) Vaccine / V. Kota, M. J. Grela // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishin.* – 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441946/> (accessed 14.05.2025)
 19. Rodríguez-García, J. Una vacuna inactivada para la inmunización primaria frente a varicela [An inactive vaccine for primary immunization to chickenpox] / J. Rodríguez-García, M. A. Onieva-García, M. García Cenoz, J.A. García Erce // *Rev Esp Quimioter.* – 2022. – Vol. 35(6). – P. 587–588. doi:10.37201/req/071.2022
 20. American Academy of Pediatrics. Active immunization after receipt of antibody-containing products. In: *Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024. – P. 68.
 21. Kroger, A. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / A. Kroger, L. Bahta, P. Hunter // *Contraindications and precautions.* – 2023. – P. 198.
 22. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster virus infections. In: *Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca IL 2024. – P. 938.
 23. ProQuad (measles, mumps, rubella, and varicella virus vaccine). US Food and Drug Administration approved product information. Revised February, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/media/147562/download> (accessed 14.05.2025)
 24. Varivax (varicella virus vaccine). US Food and Drug Administration approved product information. Revised February, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/media/76008/download> (accessed 14.05.2025).
 25. Bakker, K. M. Identifying optimal vaccination scenarios to reduce varicella zoster virus transmission and reactivation / K. M. Bakker, M. C. Eisenberg, R. J. Woods, M. E. Martinez // *BMC Med.* – 2022. – Vol. 8; 20(1). – P. 387. doi: 10.1186/s12916-022-02534-7
 26. Freedman, M. S. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older / M. S. Freedman, K. Ault, H. Bernstein // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2021. – Vol. 12;70(6). – P. 193–196. doi: 10.15585/mmwr.mm7006a2.
 27. US Food and Drug Administration: Shingrix: highlights of prescribing information. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix>. (accessed 14.05.2025)
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Shingrix recommendations. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html>. (accessed 14.05.2025)
 29. Effectiveness of recombinant zoster vaccine (RZV) in patients with inflammatory bowel disease / G. S. Kochhar [et al.] // *Vaccine.* – 2021. – Vol. 5; 39(30). – P. 4199–4202. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.043.
 30. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines / K. L. Dooling [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2018. – Vol. 67(3). – P. 103–108. doi: 10.15585/mmwr.mm6703a5.
 31. Vaccination Recommendations in Solid Organ Transplant Adult Candidates and Recipients. Vaccines (Basel) / G. Chiodini [et al.]. – 2023. – Vol. 18;11(10). – P. 1611. doi: 10.3390/vaccines11101611.
 32. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical considerations for shingles vaccination of immunocompromised adults. U.S. Department of Health and Human Services. Available from <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/vaccine-considerations/immunocompromised-adults.html> (accessed 14.05.2025)
 33. Parikh, R. A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations / R. Parikh, R. Widenmaier, N. Lecrenier // *Expert Rev Vaccines.* – 2021. – Vol. 20(9). – P. 1065–1075. doi: 10.1080/14760584.2021.1956906.
 34. Z-041 Study Group. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial / P. Vink [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 2;70(2). – P. 181–190. doi: 10.1093/cid/ciz177.
 35. ZOE-50/70 Study Group. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials / M. López-Fauqued [et al.] //

Vaccine. – 2019. – Vol. 24;37(18). – P. 2482–2493. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.043.

36. Post hoc analysis of reactogenicity trends between dose 1 and dose 2 of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in two parallel randomized trials / R. Colindres [et al.] // *Hum Vaccin Immunother.* – 2020. – Vol. 1; 16(11). – P. 2628–2633. doi: 10.1080/21645515.2020.1741312.
37. Reply to Kumar et al / Matthew L Robinson [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2024. – Vol. 79, № 5, 15. – P. 1321–1322, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae045>
38. Zoster-064 Study Group. Recombinant Zoster Vaccine Is Efficacious and Safe in Frail Individuals. / D. Curran [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2021. – Vol. 69(3). – P. 744–752. doi: 10.1111/jgs.16917.
39. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis / A. C. Tricco [et al.] // *BMJ.* – 2018. – Vol. 25. – P. 4029. doi: 10.1136/bmj.k4029.
40. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) – United States, October 2017 – June 2018 / E. M. Hesse [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2019. – Vol. 68(4). – P. 91–94. doi: 10.15585/mmwr.mm6804a4.
41. ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults / Lal H [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 28;372(22). – P. 2087–96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184.
42. ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. / A. L. Cunningham [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 15. – P. 1019–32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800.
43. Boutry, C. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70 / C. Boutry, A. Hastie, J. Clin Diez-Domingo // *Infect Dis.* – 2022. – Vol. 28. – P. 1459–1467. doi: 10.1093/cid/ciab629. PMID: 34283213; PMCID: PMC9049256.
44. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting / O. Zerbo [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2024. – Vol. 177(2). – P. 189–195. doi: 10.7326/M23-2023.
45. FDA Requires a Warning about Guillain-Barré Syndrome (GBS) be Included in the Prescribing Information for Shingrix. – 2021. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-warning-about-guillain-barre-syndrome-gbs-be-included-prescribing-information-shingrix> (accessed 14.05.2025)
46. Anderson, T. C. Risk of Guillain-Barré syndrome following herpes zoster, United States, 2010–2018 / T. C. Anderson, J. W. Leung, R. Harpaz, K. L. Dooling // *Hum Vaccin Immunother.* – 2021. – Vol. 2;17(12). – P. 5304–5310. doi: 10.1080/21645515.2021.1985890.
47. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination / A. Strezova [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2022. – Vol. 23; 9(10). – P. 485. doi: 10.1093/ofid/ofac485.
48. Cost-effectiveness and public health impact of recombinant zoster vaccine versus no herpes zoster vaccination in selected populations of immunocompromised adults in Canada / George S [et al.] // *BMC Health Serv Res.* – 2025. – Vol. 25;25(1). – P. 604. doi: 10.1186/s12913-025-12550-x.
49. Giannelos, N. Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine (RZV) against herpes zoster: An updated critical

review / N. Giannelos, C. Ng, D. Curran // *Hum Vaccin Immunother.* – 2023. – Vol. 14;19(1). – P. 2168952. doi: 10.1080/21645515.2023.2168952

References

- 1 US Food and Drug Administration: Zostavax® (zoster vaccine live): high lights of prescribing information. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/zostavax>. (accessed 14.05.2025)
- 2 Schmader KE, Levin MJ, Chen M, Matthews S, Riley ME, Woo W, Hervé C, Gruppig K, Schuind AE, Oostvogels L, Curran D. Impact of Reactogenicity After Two Doses of Recombinant Zoster Vaccine Upon Physical Functioning and Quality of Life: An Open Phase III Trial in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 Feb 25;76(3):485–490. doi: 10.1093/gerona/glaa127.
- 3 CDC. Obtaining and evaluating evidence with grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) for herpes zoster vaccines. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. 2018 Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade>. (accessed 14.05.2025)
- 4 Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57(10):258–60.
- 5 Holmes SJ. “Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).” *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports.* 1996;45:36.
- 6 Paradis EM, Tikhonov O, Cao X, Kharit SM, Fokin A, Platt HL, Wittke F, Jotterand V. Phase 3, open-label, Russian, multicenter, single-arm trial to evaluate the immunogenicity of varicella vaccine (VARIVAX™) in healthy infants, children, and adolescents. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(11): 4183–4189. doi: 10.1080/21645515.2021.1975451.
- 7 Nikolayeva SV, Pogorelova OO, Khlypovka YuN, Gorelov AV. Vaccinal prevention of chickenpox: relevance of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020; (10):28–33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-28-33.
- 8 Lee YH, Choe YJ, Lee J, Kim E, Lee JY, Hong K, Yoon Y, Kim YK. Global varicella vaccination programs. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65(12):555–562. doi: 10.3345/cep.2021.01564.
- 9 Kjersem H, Jepsen S. Varicella among immigrants from the tropics, a health problem. *Scand J Soc Med.* 1990;18(3): 171–4. doi: 10.1177/140349489001800303.
- 10 Jumaan A. High Rate of Varicella Complications among Mexican-Born Adults in Alabama. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39(11):1633–1639. doi:10.1086/425613
- 11 Merrett P, Schwartzman K, Rivest P, Greenaway C. Strategies to prevent varicella among newly arrived adult immigrants and refugees: a cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(8):1040–8. doi: 10.1086/512673.
- 12 Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Timing and spacing of immunobiologics. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html> (accessed 14.05.2025)
- 13 Freedman MS, Bernstein H, Ault KA; Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2021. *Ann Intern Med.* 2021; 174(3):374–384. doi: 10.7326/M20-8080.
- 14 Murthy N, Wodi AP, McNally V, Cineas S, Ault K. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immu-

- nization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Feb 10; 72(6):141-144. doi: 10.15585/mmwr.mm7206a2
- 15 Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(3): 645-657. doi: 10.1080/21645515.2018.1546525.
 - 16 Gershon AA, Gershon MD, Shapiro ED. Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster. *J Infect Dis.* 2021;224(4):387-397. doi: 10.1093/infdis/jiaa573.
 - 17 Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, Reisinger K, Kim LL, Lupinacci L, Hartzel J, Chan I; Study Group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2):132-7. doi: 10.1097/01.inf.0000109287.97518.67.
 - 18 Kota V, Grella MJ. Varicella (Chickenpox) Vaccine. 2023 Jan 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing.* 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441946/> (accessed 14.05.2025)
 - 19 Rodríguez-García J, Onieva-García MA, García Cenoz M, García Erce JA. Una vacuna inactivada para la inmunización primaria frente a varicela [An inactive vaccine for primary immunization to chickenpox]. *Rev Esp Quimioter.* 2022; 35(6):587-588. doi:10.37201/req/071.2022
 - 20 American Academy of Pediatrics. Active immunization after receipt of antibody-containing products. In: Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), *American Academy of Pediatrics, Itasca, IL.* 2024;68.
 - 21 Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Contraindications and precautions. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html> (accessed 14.05.2025).
 - 22 American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster virus infections. In: Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds). *American Academy of Pediatrics, Itasca IL.* 2024;938.
 - 23 ProQuad (measles, mumps, rubella, and varicella virus vaccine). US Food and Drug Administration approved product information. Revised February, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/media/147562/download> (accessed 14.05.2025)
 - 24 Varivax (varicella virus vaccine). US Food and Drug Administration approved product information. Revised February, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/media/76008/download> (accessed 14.05.2025).
 - 25 Bakker KM, Eisenberg MC, Woods RJ, Martinez ME. Identifying optimal vaccination scenarios to reduce varicella zoster virus transmission and reactivation. *BMC Med.* 2022 Oct 8;20(1):387. doi: 10.1186/s12916-022-02534-7
 - 26 Freedman MS, Ault K, Bernstein H. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(6):193-196. doi: 10.15585/mmwr.mm7006a2.
 - 27 US Food and Drug Administration: Shingrix: highlights of prescribing information. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix>. (accessed 14.05.2025)
 - 28 Centers for Disease Control and Prevention. Shingrix recommendations. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html>. (accessed 14.05.2025)
 - 29 Kochhar GS, Desai A, Caldera DO F, El Hachem S, Aoun E, Sandhu D, Mohan BP, Dulai PS, Farraye FA. Effectiveness of recombinant zoster vaccine (RZV) in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine.* 2021;39(30):4199-4202. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.043.
 - 30 Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, Harpaz R. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(3):103-108. doi: 10.15585/mmwr.mm6703a5.
 - 31 Chiodini G, Vargiu S, Vittori C, Iachini M, Terzi A, Neri F, Pinelli D, Casotti V, Di Marco F, Ruggerenti P, Rizzi M, Colledan M, Fagioli S. Vaccination Recommendations in Solid Organ Transplant Adult Candidates and Recipients. *Vaccines (Basel).* 2023;11(10):1611. doi: 10.3390/vaccines11101611.
 - 32 Centers for Disease Control and Prevention. Clinical considerations for shingles vaccination of immunocompromised adults. U.S. Department of Health and Human Services. Available from <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/vaccine-considerations/immunocompromised-adults.html> (accessed 14.05.2025)
 - 33 Parikh R, Widenmaier R, Lecrenier N. A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations. *Expert Rev Vaccines.* 2021;20(9): 1065-1075. doi: 10.1080/14760584.2021.1956906.
 - 34 Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, Ortiz F, Campistol Plana JM, Fernandez Rodriguez AM, Rebollo Rodrigo H, Campins Marti M, Perez R, González Roncero FM, Kumar D, Chiang YJ, Doucette K, Pipeleers L, Agüera Morales ML, Rodríguez-Ferrero ML, Secchi A, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Z-041 Study Group. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2020;70(2): 181-190. doi: 10.1093/cid/ciz177.
 - 35 López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, De Looze FJ, Diez-Domingo J, Heineman TC, Lal H, McElhaney JE, McNeil SA, Yeo W, Tavares-Da-Silva F; ZOE-50/70 Study Group. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine.* 2019;37(18):2482-2493. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.043.
 - 36 Colindres R, Wascotte V, Brex A, Clarke C, Hervé C, Kim JH, Levin MJ, Oostvogels L, Zahaf T, Schuind A, Cunningham AL. Post hoc analysis of reactogenicity trends between dose 1 and dose 2 of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(11):2628-2633. doi: 10.1080/21645515.2020.1741312.
 - 37 Matthew L Robinson, Julia Johnson, Shilpa Naik, Aarti Kinikar, Vaishali Dohe, Anju Kagal, Bharat Randive, Abhay Kadam, Rajesh Karyakarte, Vidya Mave, Amita Gupta, Aaron M Milstone, Yukari C Manabe, Reply to Kumar. *Clinical Infectious Diseases.* 2024;79:1321-1322, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae045>
 - 38 Curran D, Kim JH, Matthews S, Dessart C, Levin MJ, Oostvogels L, Riley ME, Schmader KE, Cunningham AL, McNeil SA, Schuind AE, Andrew MK; Zoster-064 Study Group. Recombinant Zoster Vaccine Is Efficacious and Safe in Frail Individuals. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(3):744-752. doi: 10.1111/jgs.16917.
 - 39 Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, Ghassemi M, Warren R, Sharpe JP, Page AV, Straus SE. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vac-

- cines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:4029. doi: 10.1136/bmj.k4029.
- 40 Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, Hibbs BF, Dooling KL, Goud R, Lewis P, Ng CS, Cano MV. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) – United States, October 2017–June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(4):91-94. doi: 10.15585/mmwr.mm6804a4.
 - 41 Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184.
 - 42 Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800.
 - 43 Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022;74(8):1459-1467. doi: 10.1093/cid/ciab629. PMID: 34283213; PMCID: PMC9049256.
 - 44 Zerbo O, Bartlett J, Fireman B, Lewis N, Goddard K, Dooling K, Duffy J, Glanz J, Naleway A, Donahue JG, Klein NP. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. *Ann Intern Med*. 2024;177(2):189-195. doi: 10.7326/M23-2023.
 - 45 FDA Requires a Warning about Guillain-Barré Syndrome (GBS) be Included in the Prescribing Information for Shingrix. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-warning-about-guillain-barré-syndrome-gbs-be-included-prescribing-information-shingrix> (accessed 14.05.2025)
 - 46 Anderson TC, Leung JW, Harpaz R, Dooling KL. Risk of Guillain-Barré syndrome following herpes zoster, United States, 2010–2018. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5304-5310. doi: 10.1080/21645515.2021.1985890.
 - 47 Strežova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, Mwakingwe-Omari A; Zoster-049 Study Group. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(10):ofac485. doi: 10.1093/ofid/ofac485.
 - 48 George S, Carrico J, Hicks KA, Loukov D, Ng C, Curran D. Cost-effectiveness and public health impact of recombinant zoster vaccine versus no herpes zoster vaccination in selected populations of immunocompromised adults in Canada. *BMC Health Serv Res*. 2025;25(1):604. doi: 10.1186/s12913-025-12550-x.
 - 49 N. Giannelos, C. Ng, D. Curran Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine (RZV) against herpes zoster: An updated critical review. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1):2168952. doi: 10.1080/21645515.2023.2168952

CURRENT APPROACHES TO VACCINATION AGAINST VZV INFECTION

N. V. Matsiyenskaya¹, L. V. Miklash², A. I. Sidorkevich¹, A. D. Sidorenko³

¹*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;*

²*Grodno Regional Center for Hygiene and Epidemiology, Grodno, Belarus;*

³*Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus*

Background. VZV infection is a widespread disease, the primary infection being chickenpox. In 10–30 % of those who have had chickenpox, VZV reactivation manifests as herpes zoster, leading to postherpetic neuralgia in 5–30% of patients and visual impairment in 9–25 %.

Objective. To review the current status of VZV vaccination.

Materials and methods. This paper presents official census data on chickenpox in the Grodno region and the Republic of Belarus. A systematic review of scientific publications on vaccination against chickenpox and varicella for the period 2015–2025 is conducted.

Results. Chickenpox remains one of the most common airborne infections in the Grodno region and the Republic of Belarus, with an incidence rate of over 800 cases per 100,000 population. A two-dose vaccination regimen with a live-attenuated varicella vaccine and a recombinant subunit herpes zoster vaccine is safe and effective in preventing VZV infections, including in immunocompromised patients and the elderly.

Conclusions. VZV infection remains a social concern. The introduction of varicella and herpes zoster vaccinations will reduce the burden of VZV infection and improve public health.

Keywords: chickenpox, herpes zoster, vaccination, adverse events, post-vaccination immunity, cost-effectiveness

For citation: Matsiyenskaya NV, Miklash LV, Sidorkevich A., Sidorenko AD. Current approaches to vaccination against vzv infection. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 80–91 (in Russian).

Поступила 19.10.2025

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. С. Губейко¹, В. И. Дунай¹, Е. Ф. Радута², А. Г. Шляхтун²

¹ Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь;

² Институт биологически активных соединений НАН Беларуси,
г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии в связи с высокой распространенностью, прогрессирующим течением и ограниченными возможностями ранней диагностики.

Цель. Проанализировать современные данные о наиболее перспективных биохимических маркерах хронической ишемии головного мозга, с фокусом на их диагностическую и прогностическую ценность, а также патогенетическую значимость.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ научных публикаций за период 2015–2025 гг. с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и Cyberleninka.

Результаты. Проведён анализ современных направлений исследований биомаркеров ХИГМ. Выявлен комплекс высокоспецифичных маркеров, отражающих три ключевые патофизиологические оси: нейрональное повреждение, активацию глии и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера. Также систематизированы и охарактеризованы перспективные кандидаты на роль биомаркеров ХИГМ, представляющие интерес для дальнейшей валидации и клинического внедрения.

Заключение. Достигнут значительный прогресс в идентификации биомаркеров хронической ишемии мозга, при этом их стандартизованная валидация и клиническое внедрение остаются приоритетной задачей. Параллельно продолжается поиск новых кандидатов и разработка многоуровневых диагностических панелей для ранней диагностики и персонализированной терапии ХИГМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, биомаркеры, нейровоспаление, гематоэнцефалический барьер.

Для цитирования: Биохимические маркеры хронической ишемии головного мозга / А. С. Губейко, В. И. Дунай, Е. Ф. Радута, [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 92–100.

Введение

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии в связи с высокой распространенностью, прогрессирующим течением и ограниченными возможностями ранней и объективной диагностики [1].

В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения, ХИГМ представляет собой медленно прогрессирующую дисфункцию, возникающую вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани на фоне длительной церебральной гипоперфузии, ведущих к постепенному нарастанию когнитивных и неврологических расстройств [2, 3].

Основными факторами риска развития ХИГМ являются артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение церебральных артерий, нарушения венозного оттока, диабетическая микроангиопатия, системные васкулиты и гематологические нарушения, ассоциированные с тромбогенезом.

ХИГМ преимущественно встречается у пациентов пожилого возраста и развивается на фоне длительно существующих факторов риска. Однако в последние годы, на фоне роста распространённости ожирения, гиподинамии и хронического стресса, ХИГМ всё чаще выявляется у лиц среднего возраста. Таким образом, эта проблема выходит за рамки исключительно гериатрической практики, приобретая междисциплинарный характер и обуславливая необходимость в надежных инструментах для своевременного выявления заболевания у разных категорий пациентов.

Современная диагностика ХИГМ основывается на комплексной оценке данных нейровизуализации (МРТ), церебральной гемодинамики и нейропсихологического тестирования [2–4]. При этом окончательный диагноз может быть установлен только при наличии нейровизуализационных признаков ишемии, подтверждении цереброваскулярной патологии и прогрессирующей неврологической дисфункции. Отсутствие любого из перечисленных компонентов обследования лишает

пациента возможности получения точного диагноза и назначения адекватной терапии. Существующий подход является трудоемким и зачастую выявляет уже сформировавшиеся структурные изменения, что ограничивает возможности досимптомной диагностики и раннего начала нейротекторной терапии.

В этой связи поиск надежных лабораторных биомаркеров, объективно отражающих ключевые патогенетические процессы при ХИГМ, приобретает первостепенное значение. Такие биохимические маркеры могут стать инструментом для доклинической диагностики, объективного мониторинга прогрессирования и оценки эффективности терапии при ХИГМ.

Целью настоящего обзора литературы является систематизация и анализ современных данных о наиболее перспективных биохимических маркерах ХИГМ, с фокусом на их диагностическую и прогностическую ценность, а также патогенетическую значимость.

Материалы и методы

Проведён систематический анализ публикаций о молекулярных маркерах хронической ишемии головного мозга, извлечённых из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и CyberLeninka за период 2015–2025 гг.

Поиск осуществлялся по ключевым словам и их комбинациям, включая «chronic cerebral ischemia», «vascular cognitive impairment», «biomarkers», «neuroinflammation», «angiogenesis», а также их русскоязычные эквиваленты.

В обзор включались оригинальные исследования, обзоры литературы, метаанализы и клинические случаи, содержащие данные о биомаркерах ХИГМ. Исключались работы без доступа к полному тексту, публикации, а также исследования, посвящённые исключительно острым формам нарушения мозгового кровообращения. Первоначально было отобрано 64 публикации, из которых после оценки полноты данных, методологической прозрачности и релевантности теме обзора были включены 16 источников. Критическая оценка проводилась с учётом наличия количественных данных, описания методов биохимического анализа, связи маркеров с клиническими проявлениями ХИГМ и статистической достоверности результатов.

Результаты

Эффективный поиск и валидация биомаркеров любого заболевания, в том числе ХИГМ, зависят от глубокого понимания его патогенеза, который является фундаментом, определяющим стратеги-

ческие направления для идентификации объективных молекулярных индикаторов.

Формирование патологических изменений при ХИГМ происходит по мере разворачивания взаимосвязанных событий, начиная с глобальных физиологических сдвигов в кровоснабжении мозга и заканчивая стойкими метаболическими и структурными повреждениями на клеточном и молекулярном уровнях [5].

Патогенетические основы для поиска биомаркеров ХИГМ

ХИГМ развивается вследствие длительной церебральной гипоперфузии, обусловленной макро- и микроангиопатиями. Стенозирующие процессы в магистральных артериях (атеросклероз, кальциноз) и диффузное поражение мелких сосудов (гипертоническая артериопатия, микроангиопатии) приводят к критическому снижению мозгового кровотока [6–9]. Эти сосудистые изменения лежат в основе каскада взаимосвязанных клеточно-молекулярных нарушений, которые и формируют мишени для поиска потенциальных биомаркеров [10].

Ключевым патогенетическим звеном ХИГМ является нейрональное повреждение, инициируемое энергетическим дефицитом. Снижение синтеза АТФ нарушает работу ионных насосов, приводя к деполяризации мембран, массивному выбросу глутамата и эксайтотоксичности. Неконтролируемый вход ионов Ca^{2+} активирует протеазы (кальпаины), липазы и нуклеазы, запуская механизмы программируемой клеточной гибели (апоптоз, пироптоз, ферроптоз) [11–13]. Этот процесс усугубляется окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией, что делает маркеры нейронального и аксонального повреждения (такие как белки цитоскелета и рецепторы) перспективными для диагностики.

Дисфункция нейронов неизбежно вовлекает в патологический процесс клетки глии. Астроциты, находясь в состоянии хронического реактивного глиоза, утрачивают свои буферные и трофические функции, способствуя хронизации нейровоспаления [4]. Олигодендроциты становятся мишенью для эксайтотоксичности и окислительного стресса, что приводит к их гибели, демиелинизации и нарушению проведения нервных импульсов [12, 14]. Активация микроглии по провоспалительному фенотипу М1 с выбросом цитокинов (ФНО- α , IL-1 β , IL-6 и др.) формирует порочный круг самоподдерживающегося нейровоспаления [15]. Учитывая это, маркеры глиальной активации и воспаления отражают важнейший компонент патофизиологии ХИГМ и могут использоваться в диагностических целях.

Хроническая гипоперфузия и воспалительные медиаторы вызывают структурно-функциональные нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Ремоделирование плотных контактов эндотелия и дисфункция перицитов повышают проницаемость ГЭБ. Это позволяет потенциально нейротоксичным компонентам плазмы и иммунным клеткам проникать в паренхиму мозга, усугубляя повреждение [16]. Маркеры дисфункции ГЭБ и протеолитической активности (например, матриксные металлопротеиназы) являются индикаторами этого критического процесса.

Таким образом, патогенез ХИГМ представляет собой интегративный каскад, включающий нейрональное повреждение, глиальную активацию, демиелинизацию, нейровоспаление и дисфункцию ГЭБ. Эти процессы сопровождаются высвобождением в межклеточное пространство специфических белков, метаболитов и антигенов, которые могут диффундировать в ликвор и, преодолевая ГЭБ, поступать в системный кровоток. Именно корреляция уровней этих веществ в плазме с их содержанием в ЦНС делает их перспективными объектами для лабораторной диагностики, позволяя получить объективное отражение активности ключевых патологических процессов в мозге.

Ключевые биомаркеры хронического ишемического повреждения нервной ткани

Проведенный анализ литературы позволил систематизировать ключевые биомаркеры ХИГМ в соответствии с их клеточным происхождением и вовлеченностью в основные патогенетические процессы.

В представленных ниже разделах детально рассматриваются нейрональные, глиальные и маркеры, повреждения ГЭБ и воспаления, представляющие наибольший диагностический и прогностический интерес.

Нейрон-специфические маркеры в диагностике ХИГМ

Повреждение нейронов и аксонов является центральным звеном патогенеза ХИГМ, что обуславливает диагностическую значимость биомаркеров нейронального происхождения. Наиболее перспективными из них считаются белки цитоскелета, компоненты миелиновых оболочек и фрагменты рецепторов, а также аутоантитела к этим антигенам [17].

Легкая цепь нейрофиламентов (NfL), являясь основным структурным компонентом аксонов, высвобождается в ликвор и периферическую кровь при нейроаксональном повреждении. Хотя

NfL считается неспецифическим маркером, он демонстрирует высокую дифференциальную диагностическую ценность. Исследования подтверждают его диагностическую значимость при дифференциальной диагностике ишемической микроангиопатии и нейродегенеративных заболеваний ($AUC = 0,83$) [18]. Важно, что уровень NfL в плазме коррелирует с данными нейровизуализации: выраженностью гиперинтенсивности белого вещества и количеством лакунарных очагов, а также прогрессированием ишемии [19].

Таким образом, NfL представляет собой ценный инструмент для объективной оценки тяжести и динамики нейроаксонального повреждения при ХИГМ.

Основной белок миелина (ОБМ) – ключевой белок миелиновой оболочки, стабилизирующий ее структуру и обеспечивающий связь цитоскелета с мембраной [20]. При демиелинизации, характерной для ХИГМ, концентрация ОБМ повышается в ликворе и сыворотке крови. Показана тесная связь уровней ОБМ с выраженностью лейкоареоза по данным МРТ. Его диагностическая эффективность ($AUC = 0,8761$) превосходит другой известный маркер – нейрон-специфическую енолазу [21]. Дополнительную информацию предоставляет определение аутоантител к ОБМ, уровень которых также повышается у пациентов с ХИГМ, отражая активность процессов демиелинизации [22]. Это делает ОБМ и аутоантитела к нему перспективными маркерами для оценки повреждения белого вещества при ХИГМ [22].

Особый интерес представляет группа маркеров, связанных с эксайтотоксичностью. *NR2-пептид* представляет собой фрагмент NR2-субъединицы NMDA-рецептора, который образуется при его кальпаин-опосредованном расщеплении в условиях хронической ишемии [23]. Эти фрагменты, преодолевая ГЭБ, индуцируют продукцию аутоантител.

Клинические исследования, представленные в систематическом обзоре [24], демонстрируют высокие диагностические характеристики NR2-маркеров. Чувствительность и специфичность определения как самого NR2-пептида, так и аутоантител к нему, в исследованиях с участием пациентов с ХИГМ превышают 90%. Особую ценность представляет выявленная зависимость концентрации аутоантител от стадии ХИГМ. На I стадии показатели обычно остаются в референсных пределах, при переходе ко II стадии регистрируется значимое повышение уровня аутоантител, тогда как на III стадии наблюдается снижение их концентрации. Авторы связывают это с развитием выраженных атрофических процессов в церебральных

структурах и общим угасанием иммунного ответа у пациентов с далеко зашедшей патологией [24].

Это позволяет рассматривать аутоантитела к NR2-пептиду не только как диагностический, но и как прогностический маркер для стратификации стадии заболевания и мониторинга его прогрессирования.

Сывороточные маркеры хронической ишемии глиального происхождения

Реакция глиальных клеток на хроническую ишемию представляет собой значимый компонент патогенеза ХИГМ. Маркеры астроцитарной активации и повреждения являются ценными индикаторами как самого патологического процесса, так и эффективности проводимых вмешательств.

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – структурный белок промежуточных филаментов астроцитов, обеспечивающий их структурную целостность и функциональную активность [4]. При ХИГМ наблюдается астроцитарный глиоз, характеризующийся увеличением экспрессии GFAP. Уровень аутоантител к GFAP у пациентов с ХИГМ достоверно превышает показатели здоровых лиц, но остается ниже, чем при остром инсульте, что отражает менее выраженное разрушение глиальных структур при хроническом процессе [5].

Особый интерес представляют данные о корреляции уровней GFAP с цереброваскулярной реактивностью. Исследования показывают, что после стентирования сонной артерии концентрации GFAP и S100B в сыворотке демонстрируют отрицательную корреляцию с улучшением гемодинамических параметров, регистрируемых методом транскраниальной доплерографии [25]. Таким образом, умеренное повышение уровня аутоантител к GFAP отражает хроническую астроцитарную активацию, в то время как значительный рост может свидетельствовать о неблагоприятной динамике – трансформации в острое состояние или появлении новых ишемических очагов.

Белок S100B относится к семейству кальций-связывающих белков и экспрессируется преимущественно в астроцитах, хотя может продуцироваться и вне ЦНС, в частности в адипоцитах [26]. Несмотря на внецеребральные источники, его определение сохраняет диагностическую ценность в контексте оценки церебральных нарушений. Как отмечалось выше, уровень S100B демонстрирует обратную зависимость от улучшения церебральной гемодинамики после реваскуляризирующих вмешательств [25]. Это позволяет рас-

сматривать комбинацию GFAP и S100B в качестве перспективного инструмента для мониторинга эффективности восстановления мозгового кровотока, особенно при использовании в комплексе с методами нейровизуализации.

Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера при ХИГМ

Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) является ранним и значимым звеном патогенеза ХИГМ. Наиболее изученными маркерами этого процесса выступают матриксные металлопротеиназы (ММП), повышенные уровни которых в сыворотке крови и ликворе ассоциированы с развитием когнитивной дисфункции [27].

Матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2, желатиназа А) – цинк-зависимая эндопептидаза, играющая ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса [27]. Характерно, что этот фермент демонстрирует специфическую активацию именно при хронической церебральной гипоперфузии, в отличие от острых ишемических повреждений.

Экспериментальные данные на грызунах в модели двусторонней окклюзии сонных артерий (BCAS) демонстрируют резкое возрастание активности ММП-2 в 11,4 раза. Параллельно отмечается увеличение повреждения белого вещества в 3 раза и проницаемости ГЭБ в 4 раза, что подтверждает прямую связь между активностью ММП-2, демиелинизацией и нарушением барьерной функции [28].

Клинические исследования подтверждают диагностическую ценность ММП-2. В работе с участием 144 пациентов с церебральной микроангиопатией выявлена корреляция уровней ММП-2, ММП-9 и TIMP-1 с выраженностью изменений белого вещества по шкале Fazekas. При этом концентрации ММП-2 и его ингибитора TIMP-1 были ассоциированы с общим объемом гиперинтенсивных очагов [27].

Особый интерес представляют результаты клинического исследования Erhardt с соавт., где определение уровня ММП-2 в ликворе в комбинации с оценкой содержания N-ацетиласпартата (по данным 1H-ЯМР) и проницаемости ГЭБ (по МРТ) позволило достоверно диагностировать подкорковую атеросклеротическую энцефалопатию. Двухлетнее наблюдение подтвердило высокую предсказательную точность этого диагностического алгоритма [29].

Таким образом, ММП-2 представляет собой не только специфический маркер дисфункции ГЭБ при ХИГМ, но и потенциальную терапевтическую

мишень для коррекции нарушений гематоэнцефалического барьера.

Новые стратегии в поиске биомаркеров ХИГМ: от системных метаболитов до омикс-технологий

Помимо маркеров, отражающих повреждение конкретных клеточных популяций, перспективу представляют биомаркеры, характеризующие системные эффекты ХИГМ, а также подходы, основанные на высокопроизводительных технологиях. К ним относятся маркеры оксидативного стресса и нейропластичности, а также комплексные протеомные и микроРНК-профили, открывающие путь к персонализированной диагностике.

Биомаркеры системного метаболического стресса и компенсации

Ишемически-модифицированный альбумин (ИМА) представляет собой структурно измененную форму сывороточного альбумина со сниженной способностью связывать ионы металлов вследствие окислительной модификации N-концевого участка молекулы [30]. При ХИГМ уровень ИМА в сыворотке крови повышается приблизительно на 18% по сравнению с контролем, что отражает активацию системного оксидативного стресса. ROC-анализ демонстрирует высокую чувствительность (83,6%) при умеренной специфичности (62,1%), что определяет его ценность как скринингового биомаркера. Однако отсутствие корреляции с выраженностью гипоперфузии ограничивает его применение для стратификации тяжести ишемии [31].

Таким образом, ИМА представляет значительный интерес для раннего выявления ХИГМ, но требует комбинации с другими маркерами для комплексной диагностической оценки.

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) – ключевой регулятор нейрональной пластичности и процессов клеточной регенерации в ЦНС [32]. Исследования свидетельствуют о значительном снижении уровня BDNF у пациентов с ХИГМ, что отражает состояние нейротрофической недостаточности.

Характерно, что BDNF обладает исключительно высокой специфичностью (93,1%) при относительно низкой чувствительности (41,8%), что определяет его роль как подтверждающего, а не скринингового маркера [31, 32].

Комбинация BDNF с высокочувствительными маркерами, такими как ИМА, вероятно, позволит создать сбалансированную диагностическую панель, компенсирующую ограничения отдельных показателей.

Протеомные профили сыворотки как маркер при ХИГМ

Протеомный анализ крови с использованием высокоразрешающей масс-спектрометрии открывает новые возможности для комплексной оценки ХИГМ [33]. Пилотное исследование Kaysheva A.L. с соавт. выявило увеличение на 60% количества идентифицируемых белков в плазме пациентов с ХИГМ по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о системном характере патологического процесса. Сформированный диагностический профиль включает 44 белка, из которых 13 демонстрируют статистически значимое увеличение, а 31 белок идентифицирован исключительно у пациентов с ишемией.

Среди наиболее значимых выделяются несколько функциональных групп, в частности, апо-липопротеины (APOE, APOA2, APOA4, APOA1) с увеличением уровней в 3,3-5,58 раз, белки системы свертывания (HRG, SERPINC1, VTN, SERPIND1) и острой фазы воспаления (SERPINA1, ORM1), а также компоненты системы комплемента (C5, C9, C1R) [33].

Следует подчеркнуть, что выявленные изменения протеомного профиля крови пациентов с ХИГМ отражают наличие системной вазопатии и метаболического стресса. В целом, полученные данные являются предварительными и требуют независимой валидации на более репрезентативных когортах, прежде чем указанные белки смогут рассматриваться как потенциальные биомаркеры ХИГМ. Валидация выявленного белкового профиля по отдельным белкам может привести к созданию простой и эффективной системы ранней диагностики и мониторинга ХИГМ на основе ИФА или ИХЛА.

Сывороточные микроРНК как биомаркеры патогенеза ХИГМ

Исследования последних лет все чаще указывают на ключевую роль микроРНК в патогенезе ХИГМ, что открывает перспективы для их использования в качестве диагностических и прогностических биомаркеров. Молекулы микроРНК демонстрируют высокий потенциал благодаря своей стабильности в биологических жидкостях, в частности в плазме крови в составе экзосом, и активному участию в регуляции фундаментальных процессов, лежащих в основе ХИГМ: нейровоспаления, повреждения белого вещества, окислительного стресса и дисфункции гематоэнцефалического барьера.

Как показывают исследования, специфические профили микроРНК тесно ассоциированы с ключевыми проявлениями ХИГМ. Например, в работе

Zhang J. с соавт. показано, что уровень экзосомальной miR-124-3p в плазме достоверно повышен у пациентов с ХИГМ и демонстрирует сильную отрицательную корреляцию с церебральным кровотоком в ишемизированных зонах. Это позволяет рассматривать miR-124-3p в качестве независимого диагностического маркера и предиктора риска развития ХИГМ [34].

Исследование Zhu Y. с колл. обнаружило, что уровень miR-218 в сыворотке повышен у пациентов с ишемическим повреждением белого вещества, а его экспрессия коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений и уровнем воспалительных факторов [35]. Подавление miR-218 в экспериментальной модели снижало уровень нейровоспаления и повреждение белого вещества, улучшало когнитивные функции, что указывает на ее прямую роль в патогенезе через таргетинг гена SOCS3 и модуляцию пути SOCS3/STAT3 в микроглии.

Патогенетическая значимость микроРНК при ХИГМ выходит за рамки простой ассоциации, поскольку они интегрированы в сложные регуляторные сети, контролируемые нейроиммунные взаимодействия. Биоинформатический анализ, проведенный Zhao M. с соавт., позволил идентифицировать miR-216b-5p как ключевую иммунорегуляторную микроРНК, нацеленную на ген RASGRP1, который участвует в передаче сигналов Т-клеточного рецептора и пути Ras/MAPK. Предполагается, что ось miR-216b-5p/RASGRP1 может быть новой иммунорегуляторной мишенью при ХИГМ [36].

Более того, исследование Jiang W.R. с соавт. подчеркивает, что в патогенез ХИГМ вовлечены целые сети конкурирующих эндогенных РНК (ceRNA), где циркулярные РНК могут «захватывать» микроРНК, тем самым влияя на экспрессию их генов-мишеней, многие из которых связаны с иммунными и воспалительными путями. Это свидетельствует о том, что дисрегуляция специфических микроРНК является важным компонентом общего нарушения экспрессии генов, управляю-

щего нейровоспалением и когнитивной дисфункцией при ХИГМ [37].

Таким образом, накопленные данные позволяют рассматривать микроРНК (такие как miR-124-3p, miR-218, miR-216b-5p) в качестве высокоинформативных и многофункциональных биомаркеров ХИГМ. Они не только отражают тяжесть гипоперфузии и структурного повреждения мозга, но и непосредственно участвуют в регуляции ключевых патогенетических механизмов, в первую очередь нейровоспаления. Дальнейшее изучение их роли и регуляторных сетей открывает путь к разработке новых стратегий диагностики, прогнозирования и патогенетической терапии ХИГМ.

Заключение

Проведенный анализ подтверждает, что наиболее перспективными для ближайшего внедрения в клиническую практику являются биомаркеры нейроаксонального повреждения (NfL) и демиелинизации (ОБМ), обладающие высокой корреляцией с данными нейровизуализации. Маркеры глиальной активации (GFAP) и дисфункции ГЭБ (MMP-2) важны для оценки патогенетических механизмов и эффективности терапии при ХИГМ.

Продолжается активный поиск новых биомаркеров ХИГМ, что подчеркивает сохраняющуюся потребность в совершенствовании диагностики, в том числе ее дифференциального компонента. Перспективы связаны с разработкой комплексных диагностических панелей, интегрирующих маркеры структурного повреждения (нейрональные, глиальные), показатели системного метаболического стресса (IMA) и нейропластичности (BDNF), а также инновационные протеомные и микроРНК-профили.

Такой многоуровневый подход в будущем позволит не только выявлять ХИГМ на доклинической стадии, но и определять индивидуальные патогенетические особенности для подбора персонализированной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Список цитированных источников

1. Chronic ischemia of the brain: morphological aspects and drug therapy / O. V. Zaratyants, A. L. Vertkin, A. L. Kebina, A. V. Nosova // *Opinion Leader*. – 2019. – Vol. 10, № 28. – P. 16–22.
2. Чуканова, Е. И. Хроническая ишемия мозга – междисциплинарная проблема / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, С. Д. Багманян // *Терапия*. – 2021. – № 5. – С. 149–156. doi: 10.18565/therapy.2021.5.149-156.
3. Усманова, Д. Д. Участие нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга / Д. Д. Усманова, Ё. Н. Маджидова

- ва // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2017. – № 1. – С. 60–63. doi: 10.20333/2500136-2017-1-60-63.
4. Amalia, L. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke / L. Amalia // *J. Inflamm. Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 7501–7506. doi: 10.2147/JIR.S342097.
5. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity / A. Ciacciarelli, G. Sette, F. Giubilei, F. Orzi // *J Clin Neurosci.* – 2020. – Vol. 73. – P. 8–12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.01.026.
6. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: a

- literature review and meta-analysis / J. D. Jones, P. Castanho, P. Bazira, K. Sanders // *Clinical Anatomy*. – 2021. – Vol. 34, № 7. – P. 978–990. doi: 10.1002/ca.23662.
7. Gunnal, S. A. Anatomical variations of the circulus arteriosus in cadaveric human brains / S. A. Gunnal, M. S. Farooqui, R. N. Wabale // *Neurology Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 687281. doi: 10.1155/2014/687281.
8. Hypertension and cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiology, progression, and prevention / A. Osman [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, № 9. – Art. e92760. doi: 10.7759/cureus.92760.
9. A vessel for change: endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease / S. Quick, J. Moss, R. M. Rajani, A. Williams // *Trends in Neurosciences*. – 2021. – Vol. 44, № 4. – P. 289–305. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.003.
10. Frontal white matter hyperintensities, clasmotodendrosis and gliovascular abnormalities in ageing and post-stroke dementia / A. Chen, R. O. Akinyemi, Y. Hase [et al.] // *Brain*. – 2016. – Vol. 139, Pt 1. – P. 242–258. doi: 10.1093/brain/awv328.
11. Oxidative stress and chronic cerebral hypoperfusion: an overview from preclinical rodent models / S. Kimura, M. Iwata, H. Takase [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2025. – Vol. 45, № 3. – P. 381–395. doi: 10.1177/0271678X241305899.
12. What type of cell death occurs in chronic cerebral hypoperfusion? A review focusing on pyroptosis and its potential therapeutic implications / Y. He, X. Chen, M. Wu [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Art. 1073511. doi: 10.3389/fncel.2023.1073511.
13. Effect of ferroptosis on chronic cerebral hypoperfusion in vascular dementia / P. Fu, Y. Chen, M. Wu [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2023. – Vol. 370. – Art. 114538. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114538.
14. Joutel, A. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms / A. Joutel, H. Chabriat // *Clin. Sci.* – 2017. – Vol. 131, № 8. – P. 635–651. doi: 10.1042/CS20160380.
15. Microglial morphological changes and activation in chronic cerebral hypoperfusion are suppressed by lipid peroxidation inhibitor, methyl dopa / R. Hagimori, M. Abe, R. Ueno [et al.] // *J. Neurochem.* – 2025. – Vol. 169, № 11. – Art. e70287. doi: 10.1111/jnc.70287.
16. Blood-brain barrier dysfunction and the potential mechanisms in chronic cerebral hypoperfusion induced cognitive impairment / W. Xu, Q. Bai, Q. Dong [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* – 2022. – Vol. 16. – Art. 870674. doi: 10.3389/fncel.2022.870674.
17. Blood-based biomarkers of cerebral small vessel disease / L. Y. Wu, Y. L. Chai, I. K. Cheah [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2024. – Vol. 95. – Art. 102247. doi: 10.1016/j.arr.2024.102247.
18. Serum neurofilament light chain levels are related to small vessel disease burden / M. Duering, M. J. Konieczny, S. Tiedt [et al.] // *J. Stroke*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 228–238. doi: 10.5853/jos.2017.02565.
19. Association of plasma neurofilament light with small vessel disease burden in nondemented elderly: a longitudinal study / Y. Qu, C. C. Tan, X. N. Shen [et al.] // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52, № 3. – P. 896–904. doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.030302.
20. Trafimovich, Y. Myelin basic protein: unlocking the key to brain function / Y. Trafimovich // *World J. Neurosci.* – 2025. – Vol. 15, № 4. – P. 1–6.
21. Myelin basic protein and occludin may be the biomarkers to diagnose leukoaraiosis and cognitive dysfunction / Y. Chen, H. Li, J. Lin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2025. – Vol. 15, № 1. – Art. 31547. doi: 10.1038/s41598-025-17617-7.
22. Fu, Y. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease / Y. Fu, Y. Yan // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 67. doi: 10.3389/fimmu.2018.00067.
23. Serum reactive antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor NR2 subunit—could they act as potential biomarkers? / M. S. Hadjiagapiou, G. Krashias, C. Christodoulou [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 22. – Art. 16170. doi: 10.3390/ijms242216170.
24. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга / Г. В. Пономарев, И. А. Вознюк, М. А. Идзуми, А. А. Скоромец // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 15–22. doi: 10.25692/ACEN.2020.4.2.
25. Serum glial fibrillary acidic protein and S100 calcium-binding protein B correlates cerebral vessel reactivity following carotid artery stenting / X. Yuan, L. Guo, J. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 16366. doi: 10.1038/s41598-021-95867-x.
26. Synergistic effects of plasma S100B and MRI measures of cerebrovascular disease on cognition in older adults / C. Pappas, C. E. Bauer, V. Zachariou [et al.] // *Geroscience*. – 2025. – Vol. 47, № 3. – P. 3131–3146. doi: 10.1007/s11357-024-01498-1.
27. Correlation between matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease based on cranial magnetic resonance 3D imaging / B. L. Luo, S. P. He, Y. F. Zhang [et al.] // *Magn Reson Imaging*. – 2024. – Vol. 113. – Art. 110213. doi: 10.1016/j.mri.2024.110213.
28. Protection of blood-brain barrier as a potential mechanism for enriched environments to improve cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion / C. Qu, L. Xu, J. Shen [et al.] // *Behav. Brain. Res.* – 2020. – Vol. 379. – Art. 112385. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112385.
29. Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment / E. B. Erhardt, J. C. Pesko, J. Prestopnik [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2018. – Vol. 39, № 8. – P. 1602–1612. doi: 10.1177/0271678X18762655.
30. Human albumin and its modifications in emergency medicine / E. G. Sorokina, V. P. Reutov, O. V. Karaseva [et al.] // *Russian Pediatric Journal*. – 2025. – Vol. 28, № 2. – P. 134–140. doi: 10.46563/1560-9561-2025-28-2-134-140.
31. Peripheral blood diagnostic markers of chronic cerebral hypoperfusion / Q. Zhang, X. Zhang, J. Zhang, N. Yu // *Am. J. Transl. Res.* – 2024. – Vol. 16, № 7. – P. 2973–2981.
32. Colucci-D'Amato, L. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer / L. Colucci-D'Amato, L. Speranza, F. Volpicelli // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 20. – Art. 7777. doi: 10.3390/ijms21207777.
33. Relative abundance of proteins in blood plasma samples from patients with chronic cerebral ischemia / A. L. Kaysheva, A. T. Kopylov, E. A. Ponomarenko [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2018. – Vol. 64, № 3. – P. 440–448. doi: 10.1007/s12031-018-1040-3.
34. Predictive value of plasma exosomal miR-124-3p for the risk of chronic cerebral hypoperfusion / J. Zhang, X. Zhang, Q. Zhang [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2023. – Vol. 62, № 10. – P. 1194–1199. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20230510-00247.
35. Suppression of miR-218 promotes SOCS3 expression to alleviate cognitive impairment and white matter injury after chronic cerebral hypoperfusion / Y. Zhu, J. Tong, J. Jiang [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2025. – Vol. 40, № 3. – Art. 147. doi: 10.1007/s11011-025-01572-3.

36. Prediction of immunotherapy targets for chronic cerebral hypoperfusion by bioinformatics method / M. Zhao, Y. Xue, Q. Tian [et al.] // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. – 2025. – Vol. 42, № 2. – P. 382–388. doi: 10.7507/1001-5515.202409037.
37. A circRNA ceRNA network involved in cognitive dysfunction after chronic cerebral hypoperfusion / W. R. Jiang, Y. M. Zhou, W. Wu [et al.] // *Aging*. – 2024. – Vol. 16, № 2. – P. 1161–1181. doi: 10.18632/aging.205387.

References

- 1 Zaratyants OV, Vertkin AL, Kebina AL, Nosova AV. Chronic ischemia of the brain: morphological aspects and drug therapy. *Opinion Leader*. 2019;10(28):16-22.
- 2 Chukanova EI, Chukanova AS, Bagmanyany SD. Hronicheskaia ishemija mozga – mezhdisciplinarnaja problema [Chronic cerebral ischemia – an interdisciplinary problem]. *Terapiia [Therapy]*. 2021;(5):149-56. (Russian) doi: 10.18565/therapy.2021.5.149-156.
- 3 Usmanova DD, Madzhidova EN. Uchastie nejrotroficheskogo belka S100 i osnovnogo belka mielina v patogeneze razvitiia hronicheskoi ishemii mozga [The role of neurotrophic protein S100 and myelin basic protein in the pathogenesis of chronic cerebral ischemia]. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie [Siberian Medical Review]*. 2017;(1):60-3. (Russian) doi: 10.20333/2500136-2017-1-60-63.
- 4 Amalia L. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke. *J Inflamm Res*. 2021;14:7501-6. doi: 10.2147/JIR.S342097.
- 5 Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, Orzi F. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity. *J Clin Neurosci*. 2020;73:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.01.026.
- 6 Jones JD, Castanho P, Bazira P, Sanders K. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis. *Clin Anat*. 2021;34(7):978-90. doi: 10.1002/ca.23662.
- 7 Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN. Anatomical variations of the circulus arteriosus in cadaveric human brains. *Neurol Res Int*. 2014;2014:687281. doi: 10.1155/2014/687281.
- 8 Osman A, Kanaan A, Azeroual S, Abubakr M, Jwayyed J, Bhutta R. Hypertension and cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiology, progression, and prevention. *Cureus*. 2025;17(9):e92760. doi: 10.7759/cureus.92760.
- 9 Quick S, Moss J, Rajani RM, Williams A. A vessel for change: endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease. *Trends Neurosci*. 2021;44(4):289-305. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.003.
- 10 Chen A, Akinyemi RO, Hase Y, Firbank MJ, Ndung'u MN, Foster V, et al. Frontal white matter hyperintensities, clasmatoendrosis and gliovascular abnormalities in ageing and post-stroke dementia. *Brain*. 2016;139(Pt 1):242-58. doi: 10.1093/brain/awv328.
- 11 Kimura S, Iwata M, Takase H, Lo EH, Arai K. Oxidative stress and chronic cerebral hypoperfusion: An overview from preclinical rodent models. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2025;45(3):381-95. doi: 10.1177/0271678X241305899.
- 12 He Y, Chen X, Wu M, Hou X, Zhou Z. What type of cell death occurs in chronic cerebral hypoperfusion? A review focusing on pyroptosis and its potential therapeutic implications. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:1073511. doi: 10.3389/fncel.2023.1073511.
- 13 Fu P, Chen Y, Wu M, Bao B, Yin X, Chen Z, et al. Effect of ferroptosis on chronic cerebral hypoperfusion in vascular dementia. *Exp Neurol*. 2023;370:114538. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114538.
- 14 Joutel A, Chabriat H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(8):635-51. doi: 10.1042/CS20160380.
- 15 Hagimori R, Abe M, Ueno R, Ko S, Yamasaki R, Isobe N, et al. Microglial morphological changes and activation in chronic cerebral hypoperfusion are suppressed by lipid peroxidation inhibitor, methyl dopa. *J Neurochem*. 2025;169(11):e70287. doi: 10.1111/jnc.70287.
- 16 Xu W, Bai Q, Dong Q, Guo M, Cui M. Blood-brain barrier dysfunction and the potential mechanisms in chronic cerebral hypoperfusion induced cognitive impairment. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:870674. doi: 10.3389/fncel.2022.870674.
- 17 Wu LY, Chai YL, Cheah IK, Chia RSL, Hilal S, Arumugam TV, et al. Blood-based biomarkers of cerebral small vessel disease. *Ageing Res Rev*. 2024;95:102247. doi: 10.1016/j.arr.2024.102247.
- 18 Duering M, Konieczny MJ, Tiedt S, Baykara E, Tuladhar AM, Leijssen EV, et al. Serum neurofilament light chain levels are related to small vessel disease burden. *J Stroke*. 2018;20(2):228-38. doi: 10.5853/jos.2017.02565.
- 19 Qu Y, Tan CC, Shen XN, Li HQ, Cui M, Tan L, et al. Association of plasma neurofilament light with small vessel disease burden in nondemented elderly: a longitudinal study. *Stroke*. 2021;52(3):896-904. doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.030302.
- 20 Trafimovich Y. Myelin basic protein: unlocking the key to brain function. *World J Neurosci*. 2025;15(4):1-6.
- 21 Chen Y, Li H, Lin J, Huang H, Cao Y, Zhou H. Myelin basic protein and occludin may be the biomarkers to diagnose leukoariosis and cognitive dysfunction. *Sci Rep*. 2025;15(1):31547. doi: 10.1038/s41598-025-17617-7.
- 22 Fu Y, Yan Y. Emerging Role of Immunity in Cerebral Small Vessel Disease. *Front Immunol*. 2018;9:67. doi: 10.3389/fimmu.2018.00067.
- 23 Hadjiagapiou MS, Krashias G, Christodoulou C, et al. Serum reactive antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor NR2 subunit – could they act as potential biomarkers? *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16170. doi: 10.3390/ijms242216170.
- 24 Ponomarev GV, Voznyuk IA, Izumi MA, Skoromets AA. Glutamatinnye biomarkery v kompleksnoj diagnostike ostroj i hronicheskoi ishemii golovnogo mozga [Glutamate biomarkers in the complex diagnosis of acute and chronic cerebral ischemia]. *Annaly klinicheskoi i jeksperimental'noj nevrologii [Annals of clinical and experimental neurology]*. 2020;14(4):15-22. (Russian) doi: 10.25692/ACEN.2020.4.2.
- 25 Yuan X, Guo L, Wang J, Wang D, Yang S, Guo F. Serum glial fibrillary acidic protein and S100 calcium-binding protein B correlates cerebral vessel reactivity following carotid artery stenting. *Sci Rep*. 2021;11(1):16366. doi: 10.1038/s41598-021-95867-x.
- 26 Pappas C, Bauer CE, Zachariou V, Libecap TJ, Rodolpho B, Sudduth TL, et al. Synergistic effects of plasma S100B and MRI measures of cerebrovascular disease on cognition in older adults. *Geroscience*. 2025;47(3):3131-46. doi: 10.1007/s11357-024-01498-1.
- 27 Luo BL, He SP, Zhang YF, et al. Correlation between matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease based on cranial magnetic resonance 3D imaging. *Magn Reson Imaging*. 2024;113:110213. doi: 10.1016/j.mri.2024.110213.
- 28 Qu C, Xu L, Shen J, Li Y, Qu C, Song H, et al. Protection of blood-brain barrier as a potential mechanism for enriched

- environments to improve cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion. *Behav Brain Res.* 2020;379:112385. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112385.
- 29 Erhardt EB, Pesko JC, Prestopnik J, et al. Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;39(8):1602-12. doi: 10.1177/0271678X18762655.
 - 30 Sorokina EG, Reutov VP, Karaseva OV, et al. Human albumin and its modifications in emergency medicine. *Russian Pediatric Journal.* 2025;28(2):134-40. doi: 10.46563/1560-9561-2025-28-2-134-140.
 - 31 Zhang Q, Zhang X, Zhang J, Yu N. Peripheral blood diagnostic markers of chronic cerebral hypoperfusion. *Am J Transl Res.* 2024;16(7):2973-81.
 - 32 Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777.
 - 33 Kaysheva AL, Kopylov AT, Ponomarenko EA, et al. Relative abundance of proteins in blood plasma samples from patients with chronic cerebral ischemia. *J Mol Neurosci.* 2018;64(3):440-8. doi: 10.1007/s12031-018-1040-3.
 - 34 Zhang J, Zhang X, Zhang Q, Cheng XD, Wang LR, Jia LJ, et al. Predictive value of plasma exosomal miR-124-3p for the risk of chronic cerebral hypoperfusion. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2023;62(10):1194-9. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20230510-00247.
 - 35 Zhu Y, Tong J, Jiang J, Shi K, Xie J, Zhu Y, et al. Suppression of miR-218 promotes SOCS3 expression to alleviate cognitive impairment and white matter injury after chronic cerebral hypoperfusion. *Metab Brain Dis.* 2025;40(3):147. doi: 10.1007/s11011-025-01572-3.
 - 36 Zhao M, Xue Y, Tian Q, Yang H, Jiang Q, Yu M, et al. [Prediction of immunotherapy targets for chronic cerebral hypoperfusion by bioinformatics method]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2025;42(2):382-8. Chinese. doi: 10.7507/1001-5515.202409037.
 - 37 Jiang WR, Zhou YM, Wu W, Yang LJ, Wu Y, Zhang XY, et al. A circRNA ceRNA network involved in cognitive dysfunction after chronic cerebral hypoperfusion. *Aging (Albany NY).* 2024;16(2):1161-81. doi: 10.18632/aging.205387.

BIOCHEMICAL MARKERS OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

A. S. Gubeyko¹, V. I. Dunai¹, A. F. Raduta², A. H. Shlyahun²

¹ Polessky State University, Pinsk, Republic of Belarus

² Institute of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

Background. Chronic cerebral ischemia (CCI) remains one of the most pressing issues in modern neurology due to its high prevalence, progressive course, and limited opportunities for early diagnosis.

Objective. To review current data on the most promising biochemical biomarkers of chronic cerebral ischemia, with particular attention to their diagnostic and prognostic performance and pathogenetic significance.

Materials and methods. A systematic analysis of scientific publications from 2015 to 2025 was conducted using the PubMed, Scopus, Web of Science, and Cyberleninka databases.

Results. An analysis of current research directions on biomarkers for CCI was performed. A panel of highly specific biomarkers delineating three principal pathophysiological domains – neuronal injury, glial activation, and blood–brain barrier disruption – was identified. Promising candidate markers for CCI, prioritized for further validation and potential clinical implementation, have been systematically catalogued and characterized.

Conclusion. Comprehensive biomarker analysis enhances the diagnostic accuracy of CCI. A promising direction is the development of multicomponent diagnostic panels for early disease detection and personalized therapeutic approaches.

Keywords: chronic cerebral ischemia, biomarkers, neuroinflammation, blood-brain barrier.

For citation: Gubeyko AS, Dunai VI, Raduta AF, Shlyahun AH. Biochemical markers of chronic cerebral ischemia. *Biochemistry and molecular biology.* 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 92–100 (in Russian).

Поступила 30.07.2025

МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

О. А. Соколович

ООО «АртБиоТех», Минск, Республика Беларусь

*Статья носит рекламный характер, опубликована
за счет средств ООО «АртБиоТех»*

Введение. Выделение и очистка нуклеиновых кислот из биологического материала — один из ключевых этапов в молекулярной биологии, геномных исследованиях и клинической диагностике. Оптимальный метод должен быть простым, быстрым, с высокой чувствительностью и специфичностью, хорошей воспроизводимостью и безопасностью.

Цель исследования. Провести анализ литературных данных о современных методах выделения нуклеиновых кислот.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ научных публикаций с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и Cyberleninka.

Результаты. Настоящий обзор позволяет ознакомиться с современными методами выделения нуклеиновых кислот. Рассмотреть преимущества и ограничения каждого метода с целью выбора оптимального варианта для решения стоящими перед исследователями задач.

Методы выделения нуклеиновых кислот можно разделить на следующие классы: жидкофазные (фенол-хлороформная экстракция, метод высаливания) и твердофазные (спин-колонки, магнитные частицы).

Заключение. Анализ литературы, приведенной в данном обзоре показал, что современные методы выделения нуклеиновых кислот отличаются высокой степенью чувствительности, специфичности и удобством применения. Классические фенол-хлороформные методы остаются релевантными для научных исследований, однако их токсичность и сложность снижают популярность в рутинных лабораториях.

Непрерывное совершенствование методов выделения нуклеиновых кислот способствует расширению возможностей молекулярной биологии и смежных областей.

Ключевые слова: пробоподготовка, экстракция, фенол-хлороформ, спин-колонки, высаливание, магнитные частицы.

Для цитирования: Соколович, О. А. Методы выделения нуклеиновых кислот / О. А. Соколович // Биохимия и молекулярная биология. — 2025. — Т. 4, № 2(7). — С. 101–106.

Введение

Нуклеиновые кислоты (дезоксирибонуклеиновая кислота, ДНК, и рибонуклеиновая кислота, РНК) являются фундаментальными биомолекулами, несущими генетическую информацию и участвующими в регуляции клеточных процессов. Выделение и очистка нуклеиновых кислот из биологического материала — один из ключевых этапов в молекулярной биологии, геномных исследованиях и клинической диагностике. Оптимальный метод должен быть простым, быстрым, с высокой чувствительностью и специфичностью, хорошей воспроизводимостью и безопасностью. Предпочтительно, чтобы не было требований к специализированному оборудованию или специальным знаниям и навыкам. Экстрагированная нуклеиновая кислота должна быть чистой и легко модифицируемой для различных методов. Реагенты и их продукт должны быть безвредными, а процесс выде-

ления должен препятствовать загрязнению другим образцами [1].

Цель исследования. Провести анализ литературных данных о современных методах выделения нуклеиновых кислот.

Материалы и методы

Проведен систематический анализ научных публикаций с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и Cyberleninka.

Результаты

Настоящий обзор позволяет ознакомиться с современными методами выделения нуклеиновых кислот. Рассмотреть преимущества и ограничения каждого метода с целью выбора оптимального варианта для решения стоящими перед исследователями задач.

Процесс выделения нуклеиновых кислот включает несколько последовательных этапов:

- клеточный лизис;
- денатурация белков и депротеинизация нуклеиновых кислот, в результате которой происходит инактивация нуклеаз с дальнейшим удалением ингибиторов;
- отделение нуклеиновых кислот от денатурированных белков и прочего клеточного содержимого;
- осаждение нуклеиновых кислот;
- элюция с получением чистой нуклеиновой кислоты в виде подготовленного к дальнейшему использованию образца.

Эффективность этих этапов зависит от выбора химических реагентов, условий процесса и типа исходного материала [2].

Ключевой начальный этап – разрушение клеточных и ядерных мембран с целью высвобождения нуклеиновых кислот. Для этого применяют физические способы (например, гомогенизацию, ультразвуковую обработку) и химические методы с использованием детергентов (SDS, Triton X-100, NP-40) совместно с ферментами (лизоцим, протеиназа К), которые расщепляют клеточные оболочки и денатурируют белки. Эффективный лизис критичен для последующего выделения высококачественного материала [3].

Экстракция в органических растворителях используется для удаления примесей. Например, сочетание растворителей: фенол и хлороформ часто используется для осаждения и удаления белков. Другие методы осаждения нуклеиновых кислот включают селективную преципитацию с использованием высоких концентраций солей.

Традиционно осаждение нуклеиновой кислоты из раствора происходит с помощью этанола или изопропанола; очистка – 70 % этанолом, который считается наиболее распространенным методом концентрирования нуклеиновых кислот. При элюции полученного осадка в меньшем объеме буферного раствора, получают более концентрированный раствор нуклеиновой кислоты [4].

Выбор оптимального протокола зависит от исходного материала (клеточной культуры, образцы ткани, крови и т. д.), требуемого объема и чистоты материала, а также целей – от клонирования до количественной оценки методом ПЦР в медицинской диагностике.

Методы выделения нуклеиновых кислот можно разделить на следующие классы:

- Жидкофазные (фенол-хлороформная экстракция, метод высаливания);
- Твердофазные (спин-колонки, магнитные частицы).

Жидкофазные методы

Фенол-хлороформная экстракция. Один из наиболее классических и широко используемых методов – фенол-хлороформная экстракция, разработанная в середине XX века. Процесс состоит из интенсивного смешивания раствора фенол-хлороформа и образца с последующим центрифугированием. В результате центрифугирования верхняя (водная) фаза, содержащая ДНК, может быть отделена от нижней (органической) фазы, содержащей денатурированные белки, а нуклеиновая кислота осаждена путем добавления этанола или изопропанола с высокой концентрацией соли. После промывки 70 % этанолом для удаления оставшихся примесей солей окончательная целевая ДНК растворяется путем добавления буфера ТЕ или дистиллированной воды. Этот метод также используется для экстракции РНК путем одновременного использования гуанидина изотиоцианата. Несмотря на высокое качество выделенного материала, метод характеризуется токсичностью реагентов, длительностью и трудоемкостью процесса, присутствия стадии центрифугирования, которую нельзя автоматизировать [5].

РНК может быть экстрагирована с помощью одноэтапной техники Хомчинского при использовании гуанидина изотиоцианата. Общая РНК ренатурирует путем осаждения изопропанолом после разделения верхней фазы, содержащей общую РНК от нижней фазы, содержащей ДНК и белки. Хотя метод фенол-хлороформ относительно прост и очень полезен для извлечения нуклеиновых кислот, он является проблематичным для клинической лаборатории [6].

Метод высаливания. Это еще один простой метод изоляции ДНК. В этой процедуре клетки или ткани сначала лизуются и обрабатываются протеиназой К и RNase. Использование насыщенного раствора NaCl способствует осаждению белковых молекул. Последующее центрифугирование в соответствующих условиях позволяет отделить ДНК от белкового осадка. Далее нуклеиновая кислота промывается раствором этанола и элюируется в необходимом объеме буфера ТЕ или дистиллированной воды. При таком подходе получается достаточно чистая ДНК с высоким выходом целевого продукта.

При использовании данного метода не задействованы токсичные компоненты, такие как фенол и хлороформ, требующие дополнительных мер предосторожности при работе. Метод достаточно прост, дешев и безопасен для оператора. Однако для эффективной очистки нуклеиновой кислоты от белков необходима длительная инкубация, которая может достигать нескольких часов, метод ограничивает скорость процесса экстракции [7].

Мы создаем молекулярное искусство

- Taq ДНК-полимеразы
- Pfu ДНК-полимеразы
- Готовые смеси для ПЦР
- Ревертазы
- Готовые смеси для ОТ-ПЦР
- Комплекты для ПЦР
- Прочие реагенты



- ✓ Компания полного цикла
- ✓ Собственное производство
- ✓ Стандарты качества ISO 13485:2016 и ISO 9001:2015
- ✓ Квалифицированная техническая поддержка
- ✓ Индивидуальный подход к каждому клиенту
- ✓ Оперативность поставок

www.qpcr.by 

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ.

На правах рекламы. Производитель ООО «АртБиоТех». 222210 Республика Беларусь, Минская обл., Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий камень», пр. Пекинский, 18. УНП 192743351. Сайт: www.qpcr.by

Твердофазные методы

Выделение на спин-колонках. Метод для очистки нуклеиновых кислот, который включает твердофазный подход. В данном случае нуклеиновые кислоты связываются с материалом спин-колонки в присутствии хаотропных солей с последующей промывкой от остальных компонентов клетки, оставшихся на связывающем материале. Далее следует элюция очищенных нуклеиновых кислот с использованием растворов с низким содержанием соли. Материалы на основе кремнезема (фильтры из стекловолокна или кремнеземные мембраны) являются широко используемым связывающим материалом для нуклеиновых кислот, а буферы на основе гуанидина обычно используются для обеспечения хаотропных условий для сорбции с кремнеземом [6].

К достоинствам такого метода относятся чистота и хорошее качество выделенных нуклеиновых кислот, высокая воспроизводимость и простота исполнения по сравнению с выделением фенол-хлороформом. Однако большое количество манипуляций может привести к контаминации, а выделение коротких фрагментов ДНК может быть затруднено. Также метод является достаточно дорогостоящим [8].

Выделение на магнитных частицах. Твердофазные методы, такие как использование парамагнитных наночастиц, предлагают значительные преимущества по сравнению с использованием как коммерчески доступных наборов для экстракции, так и традиционных методов выделения нуклеиновых кислот, которые требуют органических растворителей. Методы разделения с использованием магнитных частиц вызывают минимальный физический или химический ущерб нуклеиновым кислотам и устраняют необходимость в трудоемком центрифугировании и использовании токсичных реагентов (например, фенол, хлороформ) по сравнению с традиционными методами изоляции. Кроме того метод экстракции нуклеиновых кислот на основе магнитных частиц позволяет автоматизировать процесс, что в свою очередь делает процесс экстракции достаточно быстрым и исключает ошибку оператора, что важно для увеличения масштабируемости. Однако экстракция требует специальное оборудование, увеличивая стоимость метода. Также возможны потери продукта в следствие необратимой сорбции.

Технология этого способа выделения основана на связывании нуклеиновой кислоты с веществом, покрывающим магнитные частицы (целлюлоза, сефадекс, сефакил, dT-олигонуклеотиды, специфичные олигонуклеотиды и др.). К клеточному лизату добавляют такие магнитные частицы и перемешивают для связывания ДНК с ними. После этого про-

бирку ставят в магнитный штатив или подносят к магниту, фиксируя таким образом твердую фазу. После отбора супернатанта нуклеиновые кислоты на частицах промывают и элюируют [9].

Измерение качества и количества нуклеиновых кислот

Для обеспечения точных и воспроизводимых результатов анализов после выделения нуклеиновой кислоты необходима ее качественная и количественная оценка. Для данных целей используются следующие методы:

- Спектрофотометрический;
- Электрофорез;
- Флуоресцентный;
- ПЦР в реальном времени.

Спектрофотометрический. Спектрофотометрия является классическим методом определения количества и качества извлеченной нуклеиновой кислоты.

Концентрация ДНК измеряется поглощением УФ (ультрафиолетового) света на уровне 260 нм. Спектрофотометрия также может определить чистоту нуклеиновой кислоты с помощью соотношения 260/280. Для анализа наличия органических загрязнителей используется соотношение 260/230. Чистота ДНК приемлема, если соотношение 260/280 составляет от 1,80 до 2,00 для ДНК и от 1,9 до 2,1 для РНК. Однако таким способом можно определить только степень загрязнения образца, но нельзя оценить степень деградации нуклеиновой кислоты [10].

Электрофорез нуклеиновых кислот. Электрофорез – метод разделения нуклеиновой кислоты по размеру и заряду с помощью электрического поля. Электрофорез в агарозном геле является стандартным методом для разделения, идентификации и очистки интактных молекул ДНК и их фрагментов (высокомолекулярная хромосомная ДНК всегда фрагментируется при изоляции из клетки). Агароза – природный полисахарид, получаемый из агара. За счет отрицательно заряженных фосфатных групп, ДНК движется к положительно заряженному аноду. При продвижении через поры геля окрашенные флуоресцентными красителями молекулы ДНК одного размера формируют полосы, которые видны в ультрафиолетовом свете. Для окрашивания ДНК применяют краситель бромистый этидий, молекулы которого интеркалируют в молекулы ДНК. Интенсивность флуоресценции связанного бромистого этидия в 20 раз выше, чем свободного. Такая окраска обеспечивает высокую чувствительность. Длина волны трансиллюминатора (ультрафиолетового прибора для визуализации ДНК) – 305–320 нм. Скорость движения ДНК через поры

агарозного геля при электрофорезе определяется размером молекул и их конформацией [4]. Электрофорез является визуальным способом оценки степени деградации нуклеиновых кислот, но не считается достаточно специфичным для определения количества выделенной нуклеиновой кислоты.

Флуоресцентный метод. Применяется для точного количественного определения нуклеиновых кислот с помощью флуоресцентных красителей. В образец вводится флуоресцентный зонд, который специфически связывает целевую молекулу, образуя флуоресцентный комплекс. Источник света возбуждает флуоресценцию, которая пропорциональна концентрации определяемого вещества. Прибор измеряет интенсивность свечения и рассчитывает концентрацию.

Для расчёта концентрации исследуемой ДНК строят калибровочную кривую, используя серию разведений стандартного раствора ДНК.

Флуориметрия обеспечивает быстрое, чувствительное и специфичное измерение концентрации ДНК и РНК, детектируя флуоресцентные красители, связывающиеся с целевыми нуклеиновыми кислотами. Обычно используются приборы в лабораториях молекулярной биологии, которым требуется точная количественная оценка небольших или ценных образцов, разграничение ДНК и РНК, а также обнаружение специфических типов нуклеиновых кислот, таких как двуцепочечная (дцДНК) или одноцепочечная ДНК (оцДНК) [11]. Недостатками метода является возможность искажения результатов при наличии в образце органических загрязнителей.

ПЦР в реальном времени. В современной клинико-диагностической лабораторной практике успешно применяются методы ДНК/РНК-диагностики, среди которых, безусловно, первое место занимает полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР представляет собой контролируемый процесс копирования определенного участка ДНК *in vitro*, имитируя естественную репликацию, позволяющий нарабатывать (амплифицировать) сколь угодно большое число интересующих последовательностей ДНК.

Метод ПЦР в реальном времени позволяет детектировать продукты амплификации в процессе

реакции и осуществлять мониторинг кинетики накопления ампликонов. В качестве детекторов в основном применяются высокочувствительные люминесцентные приборы, регистрирующие сигналы эмиссии флуоресцентных зондов [12].

Для количественного анализа методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени используются стандарты. Известные концентрации стандарта соответствуют определенным значениям порогового цикла (номер цикла, в котором происходит увеличение флуоресцентного сигнала в сравнении с уровнем фонового сигнала). Введение таких контролей предполагает построение калибровочного графика, из которого находят концентрацию искомой нуклеиновой кислоты в исследуемом образце [13].

Заключение

Анализ литературы, приведенной в данном обзоре показал, что современные методы выделения нуклеиновых кислот отличаются высокой степенью чувствительности, специфичности и удобством применения. Классические фенол-хлороформные методы остаются релевантными для научных исследований, однако их токсичность и сложность снижают популярность в рутинных лабораториях.

На данный момент все более распространенной методикой является очистка с помощью магнитных частиц. Автоматизация, которая стала доступна благодаря данной методике, обеспечивает масштабируемость и экономию времени, особенно в лабораториях с высокой пропускной способностью. Роботизированные системы выполняют задачи по очистке нуклеиновых кислот с минимальным вмешательством человека, снижая риски изменчивости и контаминации, что особенно важно для массовых скринингов и клинических анализов.

Непрерывное совершенствование методов выделения нуклеиновых кислот способствует расширению возможностей молекулярной биологии и смежных областей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Shin, J. H. Nucleic Acid Extraction Techniques/ J. H. Shin // *Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology*. – 2012. – P. 209–225.
2. Жигалева, О. Н. Разработка набора реагентов для выделения нуклеиновых кислот из клинического материала на основе магнитной адсорбции / О. Н. Жигалева, И. И. Ильин, С. Г. Марданлы, С. С. Марданлы // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2023. – Т. 68, № 10. – С. 650–657.
3. Dehqonboeva, D. D. Methods for isolating nucleic acids/ *eurasian journal of medical and natural sciences* / D. D. Dehqonboeva, Sh.Yu. Menglieva // *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. – 2024. – Vol. 4 – P. 7–12.
4. Аукиенов, Н. Е. Выделение и очистка нуклеиновых кислот. состояние проблемы на современном этапе / Н. Е. Аукиенов, М. Р. Масабаева, У. У. Хасанова// *Наука и здравоохранение*. – 2014. – №1. – С. 51–53.
5. Automated phenol-chloroform extraction of high molecular weight genomic DNA for use in long-read single-molecule sequencing / A. W. Liu, A. Villar-Briones, N. M. Luscombe, Ch. Plessy// *F1000Research* – 2022. – Vol. 11. – P. 1–13.

6. Chomczynski, P. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction / P. Chomczynski, N. Sacchi// *Anal Biochem* – 1987. – Vol. 162(1). – P. 156–159.
7. Qualification Study of Two Genomic DNA Extraction Methods in Different Clinical Samples/ A. Javadi, M. Shamaei, L. M. Ziazi, M. [et al.] // *Tanaffos*. – 2014. – Vol. 13(4). – P. 41–47.
8. Shi, R. Filter paper-based spin column method for cost-efficient DNA or RNA purification / R. Shi, R. S. Lewis, D. R. Panthee // *PLoS One* – 2018. – Vol.13(12). – P. 20–30.
9. Berensmeier, S. Magnetic particles for the separation and purification of nucleic acids / S. Berensmeier // *Appl Microbiol Biotechnol*. – 2006. – Vol. 73(3). – P. 495–504.
10. Viljoen, Ch. D. The suitability of using spectrophotometry to determine the concentration and purity of DNA extracted from processed food matrices / Ch. D. Viljoen, Ch. Booysen, S. S. Tantuan // *Journal of Food Composition and Analysis*– 2022. – Vol. 112(1). – P. 46–89.
11. Morozkin, E. S. Fluorometric quantification of RNA and DNA in solutions containing both nucleic acids / E. S. Morozkin, P. P. Laktionov, E. Y. Rykova, V. V. Vlassov// *Anal Biochem*. – 2003. – Vol. 322, №1. – P. 48–50.
12. Рудницкая, Г. Е. Микрочиповые устройства для полимеразной цепной реакции. ч. 1. основные принципы пцр; конструкция и материалы микрочипов/ Г. Е. Рудницкая // научное приборостроение. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 3–20.
13. Зорина, В. В. Основы полимеразной цепной реакции (пцр): методическое пособие/ В. В. Зорина. – М.: ООО «ДНК-технология», 2020. – С. 148.
3. Dehqonboeva DD, Menglieva ShYu. Methods for isolating nucleic acids/ eurasian journal of medical and natural sciences. Innovative academy research support center. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024;4:7-12.
4. Aukenov NE, Masabaeva MR, Xasanova UU. Vy'delenie i ochistka nukleinov'y'x kislot. sostoyanie problemy na sovremennom etape. *Nauka i zdoravooxranenie*. 2014;1:51-53.
5. Liu AW, Villar-Briones A, Luscombe NM, Plessy Ch. Automated phenol-chloroform extraction of high molecular weight genomic DNA for use in long-read single-molecule sequencing. *Fl000Research*. 2022;11:1-13.
6. Chomczynski R, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*. 1987;162(1):156-159.
7. Javadi A, Shamaei M, Ziazi LM, Pourabdollah M, Dorudinia A, Seyedmehdi SM, Karim Sh. Qualification Study of Two Genomic DNA Extraction Methods in Different Clinical Samples. *Tanaffos*. 2014;13(4):P.41-47.
8. Shi R. Lewis RS, Panthee DR. Filter paper-based spin column method for cost-efficient DNA or RNA purification. *PLoS One*. 2018;13(12): 20-30.
9. Berensmeier S. Magnetic particles for the separation and purification of nucleic acids. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006;73(3):495-504.
10. Viljoen ChD, Booysen Ch, Tantuan SS. The suitability of using spectrophotometry to determine the concentration and purity of DNA extracted from processed food matrices. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2022; 112(1): 46-89.
11. Morozkin ES, Laktionov PP, Rykova EY, Vlassov VV. Fluorometric quantification of RNA and DNA in solutions containing both nucleic acids. *Anal Biochem*. 2003;322:48-50.
12. Rudniczkaya GE. Mikrochipov'y'e ustrojstva dlya polimeraznoj cepnoj reakcii. ch. 1. osnovny'e principy' pczr; konstrukciya i materialy' mikrochipov. *Nauchnoe priborostroenie*. 2008;18:3–20.
13. Zorina VV. Osnovy' polimeraznoj cepnoj reakcii (pczr): metodicheskoe posobie. *Moskva: ООО «DNK-texnologiya»*. 2020;148.

References

METHODS OF NUCLEIC ACIDS ISOLATION

O. A. Sokolovich

LLC ArtBioTech, Minsk, Belarus

Background. The isolation and purification of nucleic acids from biological material is a key step in molecular biology, genomic research, and clinical diagnostics. An optimal method should be simple, rapid, highly sensitive and specific, reproducible, and safe.

Objective. To analyze the literature on modern nucleic acid isolation methods.

Materials and Methods: A systematic analysis of scientific publications was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and Cyberleninka databases.

Results. This review provides an overview of modern nucleic acid isolation methods and examines the advantages and limitations of each method to select the optimal option for solving the challenges facing researchers.

Nucleic acid isolation methods can be divided into the following classes: liquid-phase (phenol-chloroform extraction, salting-out method) and solid-phase (spin columns, magnetic particles).

Conclusions. A literature review conducted in this paper demonstrates that modern nucleic acid extraction methods are highly sensitive, specific, and easy to use. Classic phenol-chloroform methods remain relevant for scientific research; however, their toxicity and complexity limit their popularity in routine laboratories.

Continuous improvements in nucleic acid extraction methods contribute to expanding the capabilities of molecular biology and related fields.

Keywords: sample preparation, extraction, phenol-chloroform, spin columns, salting out, magnetic particles.

For citation: Sokolovich O.A. Methods of nucleic acids isolation *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 101–106 (in Russian).

Поступила 02.10.2025

НАУКА И ПРАКТИКА В НАСЛЕДИИ АКАДЕМИКА А. С. ВЕЧЕРА (к 120-летию со дня рождения)

А. А. Вечер¹, А. Г. Мойсеёнок², Е. В. Спиридович³, В. Н. Решетников³

¹Институт фармации и биотехнологии (ИФБ) Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы (РУДН), Москва, Российская Федерация;

²Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь;

³Центральный ботанический сад НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Описан жизненный путь Александра Степановича Вечера (25.03.1905-04.05.1985) – белорусского ученого, внесшего крупный вклад в биохимию и биотехнологию растений. В статье приводятся его многолетние наработки и научные исследования растительной клетки как биохимической фабрики, работающей на потоке солнечной энергии и многократно воспроизводящей свою собственную структуру. Приведены биотехнологические решения и разработки А. С. Вечера, которые в настоящее время представлены такими направлениями, как «функции растительных органелл», «биотехнология растений».

Ключевые слова: академик А. С. Вечер, биография, разработки, растительные органеллы, биотехнология растений.

Для цитирования: Наука и практика в наследии академика А. С. Вечера (к 120-летию со дня рождения) / А. А. Вечер, А. Г. Мойсеёнок, Е. В. Спиридович [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 107–116.

1. ЖИЗНЕННЫЙ И НАУЧНЫЙ ПУТЬ АКАДЕМИКА А. С. ВЕЧЕРА

Академик Александр Степанович Вечер – представитель замечательной плеяды белорусских учёных, творческий путь которых в науке связан со становлением и развитием отдельных направлений биологической науки в Беларуси и Национальной академии наук. Александр Степанович Вечер – один из организаторов исследований по биологической химии растений и технической фитобиохимии, инициатор развития нового научного направления в республике – молекулярной биологии растений (рис. 1).

Александр Степанович родился 25 марта 1905 года в деревне Мащицы Слуцкого района Минской области. Сам он писал так: «Мне было всего несколько месяцев, когда в 1905 году умер мой отец, оставив мою мать и семеро детей на крестьянском хозяйстве в четверть «волоки» (5га). Мое детство протекало в тяжелых условиях мало-мощной крестьянской семьи». Под влиянием и при материальной помощи старшего брата Владимира, окончив-

шего к началу Первой мировой войны Императорский Московский университет, А. С. Вечер в 1916 году поступил в первый класс Слуцкой муж-



Рисунок 1 – Академик Александр Степанович Вечер в рабочем кабинете, 1973 г.

Figure 1 – Academician Alexander Stepanovich Vechev in the office, 1973

ской гимназии, которая с установлением Советской власти в Беларуси была преобразована в Единую трудовую школу. В 1920 году в связи со смертью старшего брата от туберкулеза, а также преобразованием Слуцкой единой трудовой школы в русскую частную гимназию (во время польской оккупации) вынужден был оставить учёбу из-за отсутствия средств. Жил и работал в семье матери, не теряя надежду восстановить учебу. Подготовившись самостоятельно, в 1923 году сдал экстерном экзамены и поступил в Слуцкий сельскохозяйственный техникум. Со второго курса техникума решением Слуцкого райкома «Ленинского Коммунистического Союза Молодежи Белоруссии (ЛКСМБ), был направлен на работу заведующим сельской библиотекой в деревню Паськовы Горки Стародорожского района БССР. Там же был избран и работал секретарем сельской ячейки ЛКСМБ» [1].

В 1925 г. А. С. Вечер стал студентом агрономического факультета Белорусской государственной академии сельского хозяйства им. Октябрьской революции (постановление Совета Народных Комиссаров БССР от 05.08.1925 г.), ныне Учреждение образования «Белорусская государственная орденов Октябрьской Революции и Трудового Красного Знамени сельскохозяйственная академия» (УО БГСХА, Горки). С этого момента Александр Степанович посвящает себя научным исследованиям в области биохимии растений, работая с 1927 г. на кафедре физиологии растений под руководством профессора Т. Н. Годнева.

В личном архиве сохранилось свидетельство об учебе А.С. Вечера в Белорусской государственной академии сельского хозяйства (рис. 2). После окончания академии в 1929 г., был направлен на работу в Центральную химическую лабораторию научно-исследовательского института сельского и

Народны Камісарыят Асьветы
БЕЛАРУСКАЯ ДЗЯРЖАЎНАЯ АКАДЭМІЯ СЕЛЬСКОЙ ГАСПАДАРКІ
ІМЯ КАСТРЫЧЫНКАВой РЭВАЛЮЦЫІ

ПАСЬВЕДЧАЊНЕ

Гэтае пасьведчаньне выдадзена Беларускай Дзяржаўнай Акадэміяй Сельскае Гаспадаркі імя Кастрычнікавай Рэвалюцыі Вечеру Аляксандру Стэпанавічу, які нарадзіўся 9 1905 году, прыёму 1925 году, у тым, што ён праслухаў поўны курс навук агра-мэханічнага факультэту па секцыі сельскагаспадарства, спольны практычныя заняткі і здаў тэарэтычныя і практычныя заданьні па наступных прадметах:

1. Фізіка	18. Статыстыка сельскае гаспадаркі
2. Матэматыка з калікуляцыяй	19. С.-г. машынабудаваньне
3. Геадэзія	20. Агульнае земляробства
4. Хімія арганічнай	21. С.-г. тэхналогія
5. Хімія арганічнай	22. Спэцыяльнае земляробства
6. Батаніка	23. Агульнае жыватэхні
7. Захаваньне	24. Спэцыяльнае жыватэхні
8. Жыватэхні	25. С.-г. эканомія
9. Жыватэхні	26. Гэаграфія
10. Крышталяграфія і мінералогія	27. Гісторыя сельскае гаспадаркі
11. Агульнае і спецыяльнае жыватэхні	28. Вучэбны аб прыклад і даследаваньне
12. Фізіка і хімія	29. Беларуская мова
13. Мінералогія	30. Фізіка і хімія
14. Аграмацыйнае жыватэхні	31. Аграмацыйнае жыватэхні
15. Гэаграфія	32. Аграмацыйнае жыватэхні
16. Палітыка	33. Аграмацыйнае жыватэхні
17. Статыстыка агульнае	34. Аграмацыйнае жыватэхні

ПРАДМЕТЫ СЭКЦЫІ:

1. Прыкладная батаніка	10. Спэцыяльнае жыватэхні
2. Сэлекцыя і селекцыя	11. Аграмацыйнае жыватэхні
3. Аграмацыйнае жыватэхні	12. Аграмацыйнае жыватэхні
4. Сэлекцыя	13. Фізіка і хімія
5. Гэаграфія	14.
6. С.-г. даследаваньне	15.
7. Вучэбны аб прыклад і даследаваньне	16.
8. Аграмацыйнае жыватэхні	17.
9. Аграмацыйнае жыватэхні	18.

На падставе вышэйзгаданых прывязаных скончэньнях ір Беларускай Дзяржаўнай Акадэміі Сельскае Гаспадаркі і на абароне дыпламнае працы атрымае годнасьць ВУЧОНАГА АГРОНОМА.

№ 779 а.с.
20-е ліпеня 1929 г.
г. Горы-Горкі, Беларусь.

Завадчык навучальнай часткі
прафэсар

Дэкан аграмацыйнага факультэту
прафэсар

Секратар навучальнай часткі

СВИДЕТЕЛЬСТВО

Настоящее свидетельство выдано Белорусской Государственной Академией Сельского Хозяйства имени Октябрьской Революции Вечеру Александр Степановичу, родившемуся в 1905 году, присла 1925 года, в том, что он прослушал полный курс наук агрономического факультета по секции растениеводства, выполнил практические занятия и сдал теоретические зачеты по следующим предметам:

1. Физика	18. Статистика сельскохозяйственной
2. Математика с калликуляцией	19. Сельскохозяйственное машиностроение
3. Геодезия	20. Общее земледелие
4. Химия органической	21. С.-х. технология
5. Химия органической	22. Специальное земледелие
6. Ботаника	23. Общее животноводство
7. Зоология	24. Специальное животноводство
8. Биология	25. С.-х. экономика
9. География	26. История
10. Кристаллография и минералогия	27. Исторический материализм
11. Агрономия и филология	28. Учение о праве и государстве
12. Физиология растений	29. Белорусское общество
13. Микробиология	30. Физическая география
14. Агрономическая химия	31. Агрономическая химия
15. Почвоведение	32. Агрономическая химия
16. Политическая экономия	33. Математическая физика
17. Статистика общая	34. Математическая физика

ПРЕДМЕТЫ СЕКЦИИ:

1. Прикладная ботаника	10. Специальное жыватэхні
2. Селекция и селекционство	11. Аграмацыйнае жыватэхні
3. Агрономическое жыватэхні	12. Аграмацыйнае жыватэхні
4. Селекция	13. Фізіка і хімія
5. Географія	14.
6. С.-х. даследаваньне	15.
7. Учыш аб прыклад і даследаваньне	16.
8. Аграмацыйнае жыватэхні	17.
9. Аграмацыйнае жыватэхні	18.

На основании вышеизложенного Вечер А. С. признан окончившим курс Белорусской Государственной Академии Сельского Хозяйства и по защите дипломной работы получить звание УЧЕНОГО АГРОНОМА.

Рисунок 2 – Свидетельство Вечеру А.С об окончании Белорусской Государственной Академии Сельского Хозяйства им. Октябрьской Революции, 1929 г.

Figure 2 – Vecher A.S's certificate of graduation from the Belarusian State Academy of Agriculture named after October Revolution, 1929

лесного хозяйства в Минске (1929–1930 гг.). Преподавал в Городокском техникуме механизации сельского хозяйства и работал в Комитете народного хозяйства при Госплане БССР (1930–1932 гг.).

В 1932 году первый раз выезжает из Белоруссии и зачисляется специалистом – агрохимиком на Сочинской зональной опытной станции, где изучал вопросы удобрения цитрусовых насаждений и химический состав южных плодов. После перенесенной тяжелой болезни возвращается из Сочи в Минск.

Накопленные им ранее результаты научных исследований были опубликованы в монографии «Промышленная сушка картофеля» (1932) [2]. В 1933 году Александр Степанович был избран по конкурсу на должность заведующего лабораторией плодов и овощей НИИ пищевой промышленности БССР (Минск), созданного в 1932 г. на базе Центральной химической лаборатории Наркомснаба и белорусского филиала Всесоюзного плодовоовощного института. А. С. Вечер пришел в институт со своим научным направлением – витаминологией, биохимией плодов и овощей, поиском новых видов сырья, обладающих витаминной ценностью. Его научные интересы были весьма широки: технологии сушки картофеля, оценка топинамбура и мексиканских томатов как перспективных пищевых продуктов, разработка методов исследования по извлечению и оценке витаминов А и С, методы получения каротиновых концентратов и каротина из моркови.

1935 год оказался чрезвычайно плодотворным в научном пути молодого ученого, что было отмечено изданием 2-х монографий и крупных научных трудов [3–5]. В 1935 году по результатам исследований (без защиты диссертации) Александру Степановичу была присуждена ученая степень кандидата химических наук по специальности «биохимия растений».

В 1937 году под угрозой новой волны репрессий по причине участия в литературном товариществе Вечер А. С. надолго покинул Белоруссию и воспользовался вакансией в Кубанском сельскохозяйственном институте, где был избран заведующим кафедрой хранения и переработки плодовоовощной продукции. В 1939 он – доцент кафедры технологии виноделия после реорганизации института в Краснодарский институт виноделия и виноградарства, а позднее в Институт пищевой промышленности. Значительный вклад был им внесен в промышленное производство каротина и препаратов с поливитаминной активностью, которыми А. С. Вечер занимался постоянно. Новизну исследования подтверждает полученное авторское свидетельство на изобретение «Способ получения

концентратов каротина из моркови», 1940 г. и последующие работы [6].

В период Великой Отечественной войны в связи с угрозой Александр Степанович сумел вывести студентов в места расположения Советской Армии и сам вступил в ее ряды. Однако, уже находясь в маршевой роте, он был освобожден от дальнейшей службы в армии как кандидат наук в соответствии с указом И. В. Сталина и эвакуируется с институтом и семьей в Самарканд.

После освобождения Краснодара и возвращения института из эвакуации из Самарканда Александр Степанович в должности главного инженера руководил работами по восстановлению Краснодарского витаминного комбината, не прекращая научно-исследовательской работы в институте виноделия и виноградарства по биохимии яблок [7], виностабилизирующим материалам (бентонитам) и способы их использования [8, 9].

В 1946 году он поступил в докторантуру (руководитель академик Н. М. Сисакян) при Институте биохимии им. А. Н. Баха АН СССР. Уже в 1947 году появились его две знаковые статьи – «Растительные пластиды как коллоидные витаминные системы» [10] и «Пластиды моркови» [11]. Последние две публикации в настоящее время считаются основополагающими по этой проблеме. По словам академика НАН Беларуси В.Н. Решетников, первого ученика Александра Степановича в Беларуси: «В краснодарский период начались пионерские исследования пластид, и зародилось новое научное направление, развитое в период докторантуры – биохимия изолированных пластид растений» [12]. В 1949 г. был очно прикомандирован в докторантуру АН СССР сроком на год и в 1950 году защищает докторскую диссертацию на тему «Химическая природа пластид и методы их исследования».

С 1951 по 1959 год доктор А. С. Вечер продолжал работать в Краснодаре в должности заведующего кафедрой физической и коллоидной химии Института пищевой промышленности (рис. 3). В этот период работы А. С. Вечер и его научный коллектив занимаются разработкой технологии применения бентонитов [13], влиянием аскорбиновой кислоты на процессы шампанизации виноматериалов резервуарным методом [14], определением биохимических свойств и методов выделения пластид [15, 16].

В 1959 году А.С. Вечер по результатам конкурса назначается на должность заведующего лабораторией биохимии растений Института биологии АН БССР, организованного в соответствии с новыми тенденциями развития советской биологической науки в 1958 году (первым заведующим был

А. В. Мироненко, впоследствии доктор наук). В этом же году Александр Степанович был избран членом-корреспондентом АН БССР. Вскоре был опубликован его фундаментальный труд «Пластиды растений, их свойства, состав и строение» (1961) [17]. В этот период началось изучение нуклеиновых кислот растений, появилась пионерские публикации о наличии ДНК в пластидах [18–20].

Активно развиваются работы в области технической биохимии, направленные на получение кормовых белков картофеля и витаминов из других источников пищевого сырья. Совместно с коллективом своего однокурсника академика П. И. Альсмика из Белорусского научно-исследовательского института плодощеводства и картофеля исследования в области физиологии и биохимии привели к безотходной переработке картофеля, приоритетным технологиям производства картофельной муки, концентрированного сока и т. д. Результаты этого направления исследований были опубликованы в



Рисунок 3 – А. С. Вечер в 1950-е

Figure 3 – A. S. Vecher in 1950-s

совместной с М. Н. Гончариком монографии «Физиология и биохимия картофеля» (1973) [21], переизданной на польском (1977) [22] и белорусском (1979) [23] языках. Эти и другие фундаментальные труды по физиологии и биохимии картофеля подвели итог многолетним и важным для аграрного сектора БССР исследованиям белорусских ученых.

2. ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Еще с 1930 года кроме научной работы в НИИ пищевой промышленности БССР Александр Степанович ведет активную преподавательскую работу: читает курс химии по товароведению плодов и овощей в институте народного хозяйства и по технологии и производству слабоалкогольных напитков и вин в политехническом институте. В 1963–1971 годах А. С. Вечер преподавал в Белорусском государственном университете в должности профессора кафедры физиологии растений у Т. Н. Годнева, и, как итог, издал две монографии по основам физической биохимии растений [24, 25]. В 1966 году за достижения в области биохимии растений он был избран действительным членом (академиком) АН БССР.

В 1970 году академическая лаборатория, которой руководил Александр Степанович, была пре-

образована в лабораторию биохимии и молекулярной биологии Института экспериментальной ботаники им. В. Ф. Купревича. За время своей деятельности академик А. С. Вечер подготовил 3 докторов и 37 кандидатов наук, опубликовал более 400 научных работ, в том числе 21 патент. Александр Степанович скоропостижно скончался 4 мая 1985 года вскоре после своего 80-летия. В 2017 году имя академика А. С. Вечера было включено в список выдающихся белорусских учёных, прославивших Беларусь [26].

Идеи академика Александра Степановича Вечера были продолжены его учениками: с 1985 г. научная школа биохимии и биотехнологии растений продолжает развиваться под руководством академика В. Н. Решетникова.

3. АКАДЕМИК А. С. ВЕЧЕР, КАК ОСНОВАТЕЛЬ БИОТЕХНОЛОГИИ РАСТЕНИЙ

Одна из первых разработок А. С. Вечера по получению концентрата каротина имела мировой приоритет. Из воспоминаний А. С. Вечера: «В 1937 году, я, старший научный сотрудник Инсти-

тута пищевой промышленности БССР, к.х.н, Вечер А. С. уехал из Минска в г. Краснодар, увозя с собой способ производства каротиновых препаратов и каротина из моркови. Этот способ был при-

знан имеющим народнохозяйственное значение в то время Президиумом академии наук БССР и Советом Народных Комиссаров Беларуси. В основу способа были положены научные данные, касающиеся химической природы хромопластов корнеплодов моркови, впервые изученных мною и положенные в основу авторских свидетельств: «Способ получения концентратов каротина из моркови», 1940 (рис. 4) и «Способ получения каротина из моркови и зеленых частей растений», 1946 [27]. На основе этих работ в 1939 г. в г. Краснодаре был создан первый опытный каротиновый завод, продукция которого использовалась в основном для лечебных целей, т.к. каротиновые препараты широко применялись для лечения ожогов, обморожений, глазных заболеваний и др. Кроме того каротин использовался в качестве ценного пищевого красителя для маргарина, коровьего масла и сыров. В послевоенное время опытный завод вырос в Краснодарский комбинат витаминных и биохимических препаратов, почетным членом коллектива которого я избран». После возвращения из эвакуации из Самарканда Александр Степанович в должности главного инженера руководил работами по восстановлению Краснодарского витаминного комбината, с 1953 года — комбинат стал головным предприятием Главвитаминыпрома СССР.

Важным направлением научной и научно-прикладной деятельности А.С. Вечера в области биотехнологии растений явилось изучение биохимического состава и технологии переработки картофеля. Эти работы, начатые в 1930 году с изложением результатов в книге «Промысловая сушка бульбы» [2], были продолжены и развиты в теоретическом и практическом направлениях.

Основополагающие данные по биохимии и биотехнологии использования картофеля обобщены в книжных изданиях (1973, 1977, 1979, 1980 гг.) и отражены в 9 кандидатских диссертациях, выполненных под руководством А. С. Вечера [28]. Полученные научные результаты исследований явились основой технологических разработок по рациональному использованию картофеля как важного сырьевого источника. Эти разработки защищены 5 авторскими свидетельствами и были использованы в производстве, в их числе «Способ переработки картофеля» (рис. 5, а) [29], «Способ получения пищевой картофельной муки» [30]. Исключительное значение для витаминной промышленности имели работы А. С. Вечера и Л. С. Кремневой в области технической биохимии – получение витамина В₂ методом микробиосинтеза. Впервые в СССР был достигнут высокоэффективный метод получения

фармацевтической субстанции рибофлавина и флавиновых коферментов, который был реализован в производстве лекарственных препаратов и поливитаминных комплексов. Технология была реализована на вновь созданном в Пинске биохимическом заводе по производству кормовых концентратов рибофлавина.



Рисунок 4 – Авторское свидетельство А. С. Вечера на изобретение «Способ получения концентратов каротина из моркови», 1940

Figure 4 – Author's certificate of A. S. Vechev for the invention «Method of obtaining carotene concentrates from carrots», 1940

Вышеуказанные работы Александра Степановича соответствуют термину «биотехнология», введённому Карлом Эреки, венгерским инженером в 1919 году [31], согласно которому биотехнология рассматривается как использование живых организмов и их компартментов для получения целевых товаров, полезных препаратов и веществ. Другими словами, это технологическое направление, в области биологии, пищевой промышленности и фармации. Определенно, эта область довольно широка, включая применение в технологических процессах наночастиц. Возникающая отрасль зеленого синтеза микро- и нано-

частиц с применением растительных экстрактов является лишь одним из примеров перспективы развития этого направления [32]. Значительный интерес привлекает использование (микро)наночастиц в биорелевантных решениях для достижения определенных физических или химических свойств. И здесь лучшим примером является энология (oenology) или, попросту, виноделие. Очевидно, одним из самых простых источников таких частиц является глина, которая дает виноделам бентониты [33]. В настоящее время бентониты рассматриваются как наночастицы [34, 35] и разработки лаборатории А. С. Вечера внесли большой вклад в эту область. Некоторые вина не осветляются самостоятельно, образуя в процессе их приготовления нерастворимые частицы и вещества в связи с жизнедеятельностью дрожжей (белки, винный камень, другие виды примесей). А. С. Вечер предложил использовать бентонит, который является превосходным натуральным материалом с адсорбирующими свойствами [7, 8, 13]. В лаборатории А. С. Вечера ра-

ботала группы энологов и энобиохимиков, которые в своих научных работах представили результаты экспериментальных исследований по биохимии плодово-ягодного виноделия с целью более рационального использования урожая яблок и на этой основе расширения ассортимента натуральных и игристых яблочных вин; изучению химического состава яблок, натуральных яблочных соков и продуктов их алкогольного брожения; показали возможность длительного хранения сброженных натуральных яблочных соков при определенных условиях и описали технологию приготовления слабоалкогольных напитков, сидра, яблочных игристых и тихих вин на их основе. Как научный результат была написана монография [36], оформлено авторское свидетельство «Способ производства плодово-ягодных вин» [37] (рис. 5, б) и др. работы, например «Сброженные натуральные яблочные соки, сухие сидры и их значение для яблочного виноделия», 1970 (рис. 6), «Сидры и яблочные игристые вина», 1976 [38].

а



б



Рисунок 5 – Авторские свидетельства на изобретение:

а – «Способ переработки картофеля»; б – «Способ производства плодово-ягодных вин»

Figure 5 – Author's certificates of invention:

а – «Method of potato processing»; б – «Method of production of fruit and berry wines»

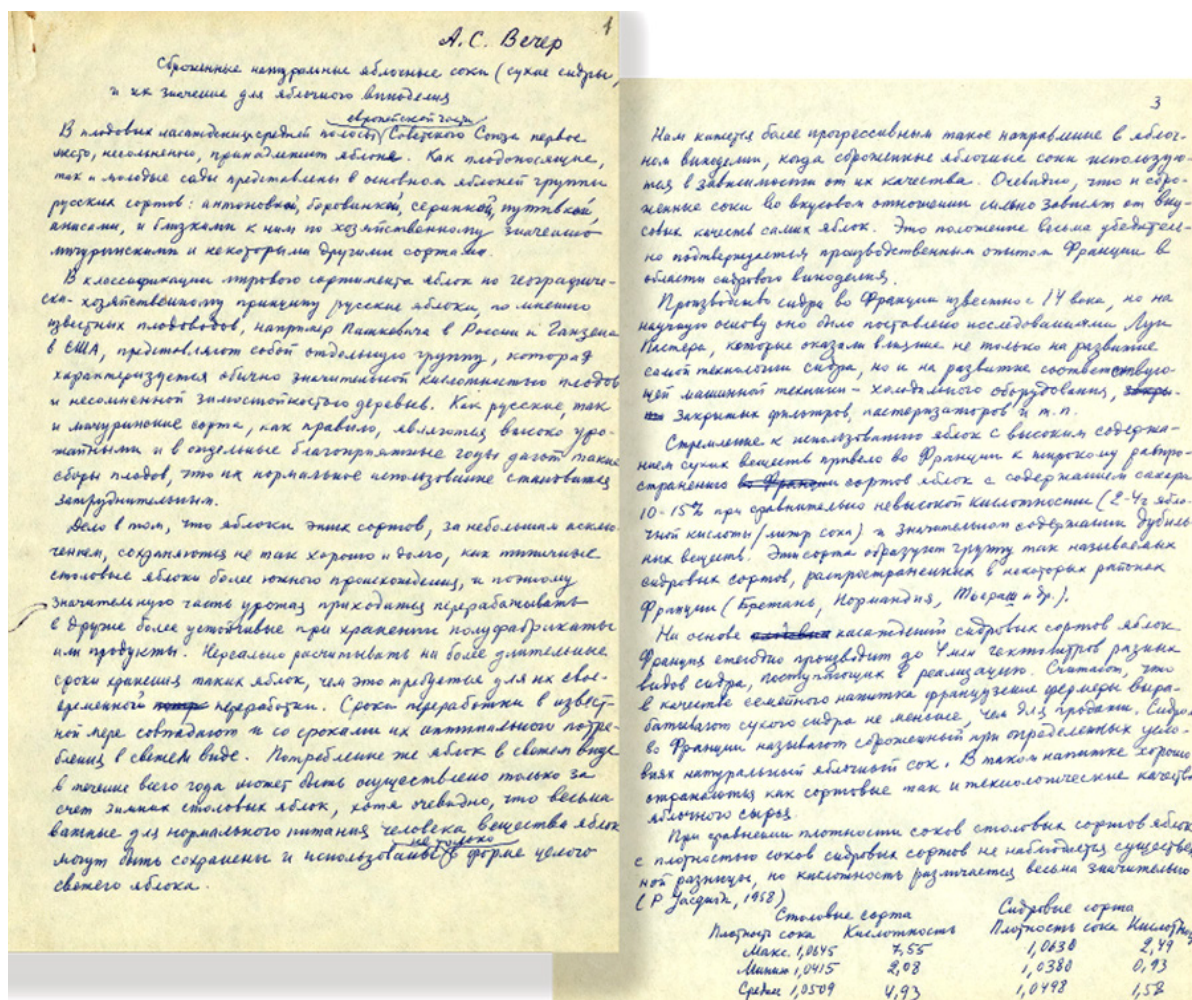


Рисунок 6 – Рукописный текст статьи А. С. Вечера «Сброженные натуральные яблочные соки (сухие сидры) и их значение для яблочного виноделия», 1970-е гг.

Figure 6 – Handwritten text of the article by A. S. Vechev «Fermented natural apple juices (dry ciders) and their importance for apple winemaking», 1970-s.

4. БИОХИМИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОРГАНЕЛЛ – АКТУАЛЬНОЕ НАУЧНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

С первого сообщения о микроскопическом наблюдении клетки Робертом Гуком в 1665 году [39] и по сей день ученые продолжают изучение деталей функционирования клетки, причем растительные клетки дают наблюдателям порой лучшие возможности для раскрытия биологических процессов, чем, например, клетки животных, даже таких больших, как гигантский кальмар (Architeuthisdux). Наибольший интерес для исследователей представляли клеточные органеллы – пластиды, которые существуют только у растений. Коллектив под руководством академика А. С. Вечера внес значительный вклад в эту область, одним из первых сообщив о наличии ДНК в хлоропластах [17–19]. Работы А. С. Вечера по обнаружению ДНК в пластидах и его вывод о том, что в пластидах существует самостоятельная бе-

локсинтезирующая система являются пионерскими и имеют важное общебиологическое значение для понимания структурно-функциональной организации растительной клетки [23–24]. Отметим также приоритетность работ по биохимии этих органелл, где показана роль отдельных соединений, к которым относятся исследования состава и роли липидов и пластохинонов [40, 41], белков (цитохромов) [42, 43], ферментных систем, в том числе оксидоредуктаз [44], нуклеаз [45], полинуклеотидфосфорилазы [46], микроэлементов [47]. Данное направление продолжено учеником А. С. Вечера ныне академиком В. Н. Решетниковым, который продолжил исследования в области состава, структуры и функциональной активности внутриклеточных органелл, биосинтетических систем растительной клетки. В

частности, Владимир Николаевич определил специфичность пластид при полиплоидизации клеточного ядра, предложил гипотезу физиолого-биохимического взаимодействия ядер и пластид при дифференциации ткани и в онтогенезе растения [28].

Заключение

Деятельность А.С. Вечера как выдающегося белорусского ученого в области биохимии и биотехнологии растений находит свое продолжение в научных коллективах учреждений Отделения биологических наук НАН Беларуси и ВУЗов нашей страны. В фундаментальном научном аспекте развиваются исследования клеточных органелл растений и клеточных культур и их использование в биотехнологиях, получение биологически активных препаратов и способов переработки растительного сырья и других направлений, инициированных академиком А.С. Вечером.

Александр Степанович стоял у истоков создания в структуре АН БССР специализированного биохимического учреждения – Отдела регуляции обмена веществ (им же предложенное название учреждения), всячески поддерживал его становление и превращение в Институт биохимии АН БССР под руководством академика Ю. М. Островского. Этому в немалой степени способствовало формирование и руководство академиком А. С. Вечером белорусского биохимического общества, которое он осуществлял в период с 1959 по 1985 гг.

Весь жизненный путь, творческая научная и литературная деятельность Александра Степановича Вечера является и будет являться примером и образцом беззаветного служения народу и белорусской науке [1, 48–50].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Вечер Александр Степанович : рукапісы не гараць : [личный архив А. С. Вечера] // Центральная научная библиотека имени Якуба Коласа Национальной академии наук Беларуси. – URL: <https://csl.bas-net.by/resursy/rukapisy-negarar/vecher-aleksandr-stepanovich.asp> (дата обращения: 02.04.2025).
2. Вечар, А. С. Прамысловая сушка бульбы / А. С. Вечар. – Минск : Дзярж.выд-ва Беларусі, Сельгассектар, 1932. – 100 с.
3. Вечар, А. Дзікарастучыя плады і ягады БССР: (збор, загатоўка і перапрацоўка) / А. Вечар, Ф. Захарыч. – Минск : Дзярж. выд-ва Беларусі, Тэхмассектар, 1935. – 60 с.
4. Вечар, А. Прамысловыя сарты яблык БССР / А. Вечар, Г. Марон, В. Ляноўская. – Минск : Дзярж. выд-ва Беларусі, 1935. – 71 с.
5. Вечар, А. С. Да пытання хімічных метадаў даследвання вітамінаў А і С у раслінных прадуктах / А. С. Вечар // Рацыяналізацыя вытворчых працэсаў і кантроль на прадпрыемствах : зб. прац / Навук.-даслед. ін-т харчовай прамысловасці БССР. – Минск, 1935. – Вып. 5. – С. 78–90.
6. Вечер, А. С. Получение кристаллического каротина и каротинового масла из каротиновых концентратов / А. С. Вечер // Труды Краснодарского института пищевой промышленности. – Краснодар, 1956. – Вып. 13 : Сборник работ технологического факультета. – С. 51–64.
7. Вечер, А. С. Биохимия яблок / А. С. Вечер, В. Н. Букин // Биохимия культурных растений / под общ. ред. Н. Н. Иванова. – М. ; Л., 1940. – Т. 7 / ред. В. В. Арасимович. – С. 5–68.
8. Лоза, А. М. Осветление вин бентонитами / В. М. Лоза, А. С. Вечер // Виноделие и виноградарство СССР. – 1948. – № 3. – С. 8–11.
9. Вечер, А. С. Цветная реакция при адсорбции на бентоните и способ определения витамина А / А. С. Вечер // Биохимия. – 1948. – Т. 13, вып. 6. – С. 501–507.
10. Вечер, А. С. Пластиды растений как коллоидные системы и носители витаминов / А. С. Вечер // Труды Краснодарского института пищевой промышленности. – Краснодар, 1947. – С. 47–49.
11. Вечер, А. С. Пластиды моркови как коллоидные системы и носители витаминов / А. С. Вечер // Биохимия. – 1947. – Т. 12, вып. 3. – С. 196–200.
12. Рашэтнікаў, У. М. Творчы шлях Алеся Вечара (25.03.1905 – 4.05.1985) / У. М. Рашэтнікаў // Биологически активные вещества растений – изучение и использование : материалы междунар. науч. конф., 29–31 мая 2013 г., г. Минск / Нац. акад. наук Беларуси, Центр. ботан. сад, Отд. биохимии и биотехнологии растений ; науч. ред. В. Н. Решетников. – Минск, 2013. – С. 28–38.
13. Лоза, В. М. Эффективность осветления вин некоторыми бентонитами / В. М. Лоза, А. С. Вечер // Виноделие и виноградарство СССР. – 1950. – № 7. – С. 35–39.
14. Вечер, А. С. Влияние аскорбиновой кислоты на окислительно-восстановительный потенциал и качество вина при шампанизации резервуарным методом / А. С. Вечер, В. М. Лоза // Биохимия виноделия : [сб. ст.] / Акад. наук СССР, Ин-т биохимии. – М., 1957. – Сб. 5. – С. 62–78.
15. Вечер, А. С. Методы выделения пластид из растительных тканей / А. С. Вечер // Труды Института физиологии растений им. К. А. Тимирязева / Акад. наук СССР. – М., 1953. – Т. 8, вып. 1. – С. 98–130.
16. Вечер, А. С. О биоэнергетическом потенциале пластид в растительной клетке / А. С. Вечер, О. Б. Крайский // Биохимия. – 1953. – Т. 18, вып. 4. – С. 452–455.
17. Вечер, А. С. Пластиды растений, их свойства, состав и строение / А. С. Вечер. – Минск : Изд-во Акад. наук БССР, 1961. – 193 с.
18. Вечер, А. С. Изменение пластид клубней картофеля под влиянием многодневного освещения / А. С. Вечер, А. А. Масько, М. Т. Чайка // I Всесоюзный биохимический съезд : тез. докл. / Акад. наук СССР, Всесоюз. биохим. о-во. – М. ; Л., 1964. – Вып. 1. – С. 35.
19. Биохимические изменения в пластидах клубней картофеля, подвергнутых многодневному освещению / А. С. Вечер, М. Т. Чайка, А. А. Масько [и др.] // Вторая биохимическая конференция Прибалтийских республик и Белорусской ССР, посвященная 25-летию восстановления Советской власти в Латвийской, Литовской и Эстонской советских социалистических республик, 15–18 сен-

- тября 1965 г. : материалы конф. / Акад. наук Латв. ССР [и др.] ; редкол.: М. Е. Бекер [и др.]. – Рига, 1965. – С. 152–153.
20. Вечер, А. С. Нуклеиновые кислоты пластид клубней картофеля / А. С. Вечер, А. А. Масько // III Научная конференция по нуклеиновым кислотам растений : (тез. докл.) / Башк. гос. ун-т, Уфим. отд.-ние Всесоюз. биохим. о-ва АН СССР. – Уфа, 1966. – С. 16–17.
21. Вечер, А. С. Физиология и биохимия картофеля / А. С. Вечер, М. Н. Гончарик. – Минск : Наука и техника, 1973. – 264 с.
22. Wiczer, A. Fizjologia i biochemia ziemniaka / A. Wiczer, M. Gonczarik ; przeł. B. Samotus. – Warszawa : Państw. Wydaw. Rol. i Leśne, 1977. – 244 s.
23. Физиология картофеля / П. И. Альсвик, А. Л. Амбросов, А. С. Вечер [и др.]. – М. : Колос, 1979. – 272 с.
24. Вечер, А. С. Основы физической биохимии : учеб. пособие / А. С. Вечер. – Минск : Вышэйш. шк., 1966. – 352 с.
25. Вечер, А. С. Основы физической биохимии растений / А. С. Вечер. – Минск : Наука и техника, 1984. – 263 с.
26. Вечер Александр Степанович // Ученые, прославившие Беларусь / Нац. акад. наук Беларуси [и др.] ; сост.: М. П. Ахремчик [и др.] ; редкол.: В. Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2017. – С. 176–177.
27. Авторское свидетельство SU 67599. Способ получения каротина из моркови и зеленых частей растений : заявлено 24.05.1941 : опубл. 31.12.1946 / Вечер А. С. – 5 с.
28. Научная школа «Биохимия и биотехнология растений»: история и перспективы / Нац. акад. наук Беларуси, Центр. ботан. сад ; сост.: В. Н. Решетников [и др.]. – Минск : Четыре четверти, 2021. – 48 с.
29. Авторское свидетельство SU 641954, МПК A23K 1/14. Способ переработки картофеля : № 2464320/30-15 ; заявлено 05.03.1977 : опубл. 15.01.1979 / Аверьянов К. Г., Вечер А. С., Миронович Е. Ф., Субоч Ф. И., Скачков Е. Н. – 2 с.
30. Авторское свидетельство SU 1143381, МПК A23L 1/216. Способ получения пищевой картофельной муки : № 3621668/28-13 ; заявлено 12.07.1983 : опубл. 07.03.1985 / Вечер А. С., Паромчик И. М., Скачков Е. Н., Шабета М. П., Субоч Ф. И. – 6 с.
31. Fári, M. G. The founding father of biotechnology: Károly (Karl) Ereky / M. G. Fári, U. P. Kralovánszky // International Journal of Horticultural Science. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 9–12. <https://doi.org/10.31421/ijhs/12/1/615>
32. Green synthesis of nanoparticles using plant extracts: a review / S. Jadoun, R. Arif, N. K. Jangid, R. K. Meena // Environmental Chemistry Letters. – 2021. – Vol. 19. – P. 355–374. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01074-x>
33. Innovations in the use of bentonite in oenology: interactions with grape and wine proteins, colloids, polyphenols and aroma compounds / M. Lambri, D. Colangelo, R. Dordoni [et al.] // Grape and wine biotechnology / ed.: A. Morata, I. Loira. – London : IntechOpen – 2016. <https://doi.org/10.5772/64753>
34. The effect of particle sizes on the concentration dependence of the surface tension of aqueous suspensions of bentonite / R. Kh. Dadashev, R. S. Dzhambulatov, Z. S. Khasbulatova, Kh. S. Talkhigova // Materials Science Forum. – 2021. – Vol. 1022. – P. 212–217. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/msf.1022.212>
35. Size characterization of bentonite colloids by different Methods / M. Plaschke, T. Schäfer, T. Bundschuh [et al.] // Analytical Chemistry. – 2001. – Vol. 73, № 17. – P. 4338–4347. <https://doi.org/10.1021/ac101116t>
36. Вечер, А. С. Производство слабоалкогольных яблочных напитков и вин / А. С. Вечер, Л. А. Юрченко. – Минск : Наука и техника, 1974. – 103 с.
37. Авторское свидетельство SU 496302, МПК C12G 1/02. Способ производства плодово-ягодных вин : № 2040476/28-13 ; заявлено 08.07.1974 : опубл. 25.12.1975 / Вечер А. С., Юрченко Л. А., Брилевский О. А., Васильевич С. И., Проказов Г. Ф., Романовец Е. С., Велен-тя В. И. – 2 с.
38. Вечер, А. С. Сидры и яблочные игристые вина: (химия и технология) / А. С. Вечер, Л. А. Юрченко. – М. : Пищевая пром-сть, 1976. – 135 с.
39. Hooke, R. Micrographia: or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses with observations and inquiries thereupon / R. Hooke. – London : Jo. Martyn and J. Allestry, 1665. – [36], 246, [10] p.
40. Липиды и пластохиноны хлоропластов картофеля и ржи / А. С. Вечер, Р. А. Ненадович, А. А. Масько, В. Н. Решетников // Физиология и биохимия культурных растений. – 1978. – Т. 10, № 3. – С. 269–275.
41. Вечер, А. С. Основные компоненты химического состава мембран хлоропластов ржи / А. С. Вечер, А. А. Масько, Р. А. Ковальчук // Доклады Академии наук БССР. – 1975. – Т. 19, № 12. – С. 1132–1134.
42. Вечер, А. С. Количественное определение цитохромов b6 и f в хлоропластах / А. С. Вечер, В. Л. Калер, К. И. Предкель // Доклады Академии наук БССР. – 1974. – Т. 18, № 3. – С. 267–270.
43. Содержание цитохромов b6 и f в различных пластидах, выделенных в водной и неводной средах / А. С. Вечер, В. Л. Калер, К. И. Предкель, Г. Г. Адамчик // Доклады Академии наук БССР. – 1976. – Т. 20, № 3. – С. 274–277.
44. Вечер, А. С. Активность некоторых оксидоредуктаз в пластидах / А. С. Вечер, К. И. Предкель // Обмен веществ и питание растений : сб. ст. / АН БССР, Ин-т эксперим. ботаники, Белорус. биохим. о-во ; редкол.: А. С. Вечер (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 1972. – С. 35–42.
45. Вечер, А. С. Нуклеолазная активность ядер и хлоропластов в проростках ди- и тетраплоидной ржи / А. С. Вечер, Ю. Е. Клиггер, Г. М. Долбик // Доклады Академии наук БССР. – 1973. – Т. 17, № 4. – С. 368–371.
46. Вечер, А. С. Активность полинуклеотидфосфорилазы проростков ржи с различной плоидностью / А. С. Вечер, Г. М. Долбик // Доклады Академии наук БССР. – 1974. – Т. 18, № 11. – С. 1047–1049.
47. Качественные изменения нуклеиновых кислот в прорастающих семенах люпина / А. С. Вечер, Л. А. Гольнская, О. П. Булко, В. А. Спиридонова // Доклады Академии наук БССР. – 1972. – Т. 16, № 9. – С. 851–854.
48. Акадмик А. С. Вечер. Воспоминания современников / Серия «Людзі беларускай навукі». – Минск. – 2005. – 100 с.
49. Ловкис, З. В. Из истории научно-исследовательской работы в пищевой промышленности в 1930-е годы / З. В. Ловкис, А. Г. Мойсеёнок, А. А. Шепселев // Пищевая промышленность: наука и технологии. – 2013. – 1 (19). – С. 3–10.
50. Мойсеёнок, А. Г. Три академика в биохимии и биотехнологии растений / А. Г. Мойсеёнок // Настоящее и будущее биотехнологии растений : мат-лы Междунард. науч. конф., посвящ. 65-летию Отдела биохимии и биотехн. Растений ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси», 24–26 мая 2023 г., ИВЦ Минфина, Минск, 2023. – С. 3–11.

SCIENCE, PRACTICE AND POETIC CREATION IN THE LEGACY OF ACADEMICIAN A. S. VECHER (TO THE 120TH ANNIVERSARY OF THE BIRTHDAY)

A.A. Vetcher¹, A.G. Moiseyenko², E.V. Spirydovich³, V.N. Reshetnikov³

*¹Institute of Pharmacy and Biotechnology (IPhB) of Peoples' Friendship University
of Russia n.a. P. Lumumba (RUDN), Moscow, Russian Federation,*

*²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences
of Belarus, Grodno, Republic of Belarus,*

³The Central Botanical Garden of the NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. The life path of Alexander S. Vecher (March 25, 1905-May 4, 1985) is described – a Belarusian scientist who made a major contribution to plant biochemistry and biotechnology. The article presents his long-term achievements and scientific studies of the plant cell as a biochemical factory that works on the flow of solar energy and repeatedly reproduces its own structure. The biotechnological solutions and developments of A.S. Vecher, which are currently represented by such directions as “functions of plant organelles”, “plant biotechnology”.

Keywords: Academician A.S. Vecher, biography, scientific developments, plant organelles, biotechnology

For citation: Vetcher AA, Moiseyenko A.G., Spirydovich E.V., Reshetnikov V.N. Science, practice and poetic creation in the legacy of academician A.S. Vecher (to the 120th anniversary of the birthday). *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 107–116 (in Russian).

Поступила 28.10.2025

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИЛЬИ САМУИЛОВИЧА ГЕЛЬБЕРГА (29.07.1929 г. Киев – 02.10.2025 г. Гродно)



На 96 году жизни остановилось сердце выдающегося врача, педагога и организатора фтизиатрической службы нашего региона, известного ученого в области витаминологии, фтизиопульмонологии и клинической биохимии Гельберга Ильи Самуиловича. Он был не просто долгожителем, но и плодотворным долгожителем в медицинской науке, искусстве врачевания и неисчерпаемым оптимистом в жизнедеятельности гродненского научного и медицинского сообщества. Вместе с академиком Ю. М. Островским, 100-летие которого было отмечено в июне 2025 г., он сделал немалый вклад в развитие клинической витаминологии, упрочнение связей представителей гродненской биохимической школы с практическим здравоохранением, внедрение научных разработок во врачебную деятельность и освоение новых эффективных направлений, повышающих эффективность диагностики и лечения пациентов. В этом отношении он был прямым продолжателем научно-практического поиска полоцкого врача Юрия Островского, будущего академика, вошедшего на ниву высокой науки с платформы всестороннего изучения обмена витамина В1 при туберкулезе и его роли в предупреждении побочных эффектов противотуберкулезной терапии. Молодой кандидат медицинских наук Илья Гельберг, пришедший в Гродненский медицинский институт (ГГМИ) в 1960 г., подхватил и развивал почти 60 лет это важнейшее научно-практическое направление, приведшее его к защите докторской диссертации «Нарушения витаминного баланса и их коррекция при комплекс-

ном лечении туберкулеза» (1987 г.). С 1988 г. он стал профессором еще на кафедре инфекционных болезней ГГМИ, а в 1990 г. основал кафедру фтизиатрии. Важнейшее направление научной деятельности коллектива, возглавляемого Ильёй Самуиловичем – предупреждение побочных реакций комплексного лечения пациентов, в особенности все возрастающей полихимиотерапии. Это стало основой формирования научной школы профессора И. С. Гельберга, к числу учеников которого относятся 14 докторов и кандидатов наук, в т.ч. профессор С. Б. Вольф, доц. Е. Н. Алексюк, наследники своего учителя на посту заведующего кафедрой. Их научная работа тесно связана с деятельностью гродненских биохимиков, ярко проявившаяся в последние годы уходящего XX столетия, в котором отец и сын Гельберга (Самуил Иосифович был многолетним руководителем кафедры микробиологии и студенческого научного общества ГГМИ), оставили яркий след в истории медицины, медицинского образования и науки Гродненщины и всей Беларуси. Первопроходцы академической науки под руководством Ю. М. Островского были фактическими учениками С. И. и И. С. Гельбергов (Ф. С. Ларин, В. В. Виноградов, В. У. Буко, Б. П. Комарова, С. Н. Карпуть, А. Г. Мойсеёнок, Э. А. Галицкий, А. Н. Бородинский и др.), испытали благотворное влияние Ильи Самуиловича, жизнелюба, оптимиста и мудрого советчика, постоянного участника встреч выпускников ГГМИ середины 60-х годов. Очередной юбилей 2-го выпуска (60-летие) и 96-летие профессора И. С. Гельберга

почти совпали. Встреча выпускников не состоялась... Илья Самуилович пригласил нас к себе отметить событие. Так случилось, что встретиться пришлось у последней черты. 4 октября 2025 г. отдали должное учителю и старшему товарищу выпускники ГМИ 1965 г., Заслуженный деятель науки, профессор Я. Я. Гордеев, член-корреспондент НАН Беларуси, профессор А. Г. Мойсеёнок, доцент, кандидат медицинских наук В. А. Авласен-

ко и многие другие врачи и близкие люди, вместе с ректоратом и руководителями здравоохранения, благодарными пациентами и товарищами его многолетней незаурядной жизни.

*А. Г. Мойсеёнок
от имени редакционной коллегии журнала
и общественного объединения «Общество
биохимиков и молекулярных биологов»*

Алексейко Леонид Николаевич – доктор химических наук, профессор кафедры биологической химии, Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246050, г. Гомель, Республика Беларусь); e-mail: alexeiko.ln@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3962-9722>.

Leonid N. Alekseyko – Doctor of Chemical Sciences, Professor at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University (5, Lange, 246050, Gomel, Republic of Belarus); e-mail: alexeiko.ln@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3962-9722>.

Бабарико Дарья Викторовна – магистр биологических наук, научный сотрудник, Национальная антидопинговая лаборатория (Боровлянский с/с, 106-1, 223040, район аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь); e-mail: rlab@antidoping.by.

Darya V. Babaryko – M.Sc. (Biology), Researcher, National Anti-Doping Laboratory (106 - 1 Borovlyansky s/s, 223040, Lesnoy district, Minsk reg., Republic of Belarus); e-mail: rlab@antidoping.by.

Бабенко Андрей Сергеевич – кандидат химических наук, биолог, клинико-диагностическая лаборатория, Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (ул. Розы Люксембург, 110Б, г. Минск 220036, Республика Беларусь); e-mail: labmdbt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>.

Andrei S. Babenka – Candidate of Chemical Sciences, biologist, clinical diagnostic laboratory, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology” (110B Rosa Luxemburg str., Minsk 220036, Republic of Belarus); e-mail: labmdbt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>.

Бакакина Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Национальная антидопинговая лаборатория (Боровлянский с/с, 106-1, 223040, район аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь); e-mail: rlab@antidoping.by; <https://orcid.org/0000-0002-2948-4200>. Тел. +375-172-655888.

Yulia S. Bakakina – PhD, Leading Researcher, National Anti-Doping Laboratory (106 - 1 Borovlyansky s/s, 223040, Lesnoy district, Minsk reg., Republic of Belarus); e-mail: rlab@antidoping.by; <https://orcid.org/0000-0002-2948-4200>.

Башун Наталья Зигмундовна – кандидат биологических наук, доцент, проректор по научной работе, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023,

г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: n.bashun@grsu.by; <https://orcid.org/0009-0004-6569-2260>.

Natallia Z. Bashun – Ph.D (Biological Sciences), Associate Professor, Associate Professor, Vice-Rector for Research, Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko St., Grodno 230023, Republic of Belarus); e-mail: n.bashun@grsu.by; <https://orcid.org/0009-0004-6569-2260>.

Валько Никита Андреевич – ассистент учебной лаборатории отраслевой лаборатории молекулярной медицины, Гродненский государственный медицинский университет (Бульвар Ленинского Комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: sumeresto@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9999-3484>.

Nikita A. Valko – Postgraduate student at the D.A. Maslakov Department of Pathological Physiology, Grodno State Medical University (50 Leninskogo Komsomol Boulevard, 230015, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: sumeresto@gmail.com ; <https://orcid.org/0000-0001-9999-3484>.

Вечер Александр Алимович – кандидат биологических наук, доцент, Институт фармации и биотехнологии (ИФБ) Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы (РУДН) (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, г. Москва, Российская Федерация). Email: vecher_aa@pfur.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4828-8571>.

Vetcher A. Alexander – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Institute of Pharmacy and Biotechnology (IPhB) of RUDN University n.a. P. Lumumba (RUDN), (6 Miklukho-Maklaya Str, Moscow, 117198, Russian Federation). Email: vecher_aa@pfur.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4828-8571>.

Гилеп Андрей Александрович – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В.Ф. Купревича, д.5, корп.2, 220084 г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: agilep@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-3621-6482>.

Andrey A. Gilep – PhD, Leading Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, (5, Academician V.F. Kuprevich st., building 2, 220084 Minsk, Republic of Belarus); e-mail: agilep@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-3621-6482>.

Губейко Анастасия Сергеевна – преподаватель кафедры биотехнологии, Полесский государственный университет (ул. Днепровской флотилии, 23, 225710 г. Пинск, Республика Беларусь); e-mail:

asagubejko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9930-5050>.

Anastasiya S. Gubeyko – Ms. in Biol. Sc., Assistant, Polessky State University (23 Dneprovskaya flotilia str., 225710 Pinsk, Republic of Belarus); e-mail: asagubejko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9930-5050>.

Гуляй Ирина Эдвардовна, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отраслевой лаборатории молекулярной медицины, Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: irinagulyai@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6070-6230.

Irina E. Gulyai – PhD (Biology), Associate Professor, leading researcher Molecular Medicine Research Laboratory of the Grodno State Medical University (80 Gorky Street, 230009, Grodno, Republic of Belarus), e-mail: irinagulyai@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6070-6230.

Гуринович Валерий Александрович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела витаминологии и нутрицевтики, Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, (пл. Ан. Тыzenauza, 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: gurinovich@ibiochemistry.by; <http://orcid.org/0009-0001-4928-6957>.

Valery A. Gurinovich – PhD (Biology), leading researcher at the Department of Vitaminology and Nutricevticals. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7 Sq. An. Tyzenauza, 230023, Grodno, Republic of Belarus), e-mail: gurinovich@ibiochemistry.by; <http://orcid.org/0009-0001-4928-6957>.

Дорошенко Евгений Михайлович – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отраслевой лаборатории молекулярной медицины Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: dgi03@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9939-8749>.

Yevgeny M. Doroshenko – PhD (Biology), Associate Professor, leading researcher at the Molecular Medicine Research Laboratory of the Grodno State Medical University (80 Gorky Street, 230009, Grodno, Republic of Belarus), e-mail: dgi03@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9939-8749>.

Дунай Валерий Иванович – кандидат биологических наук, доцент, ректор, Полесский государственный университет (ул. Днепроvской флотилии, 23, 225710 г. Пинск, Республика Беларусь); e-mail: dunai.v@polessu.by; <https://orcid.org/0009-0002-8136-1109>.

Valery. I. Dunai – PhD (Biology), Associate Professor, Rector, Polessky State University (23 Dneprovskaya flotilia str., 225710 Pinsk, Republic of Belarus); e-mail: dunai.v@polessu.by; <https://orcid.org/0009-0002-8136-1109>.

Епишко Ольга Александровна – канд. сельскохозяйственных наук, директор, филиал «Центр генетики и репродукции», АльгимедТехно (ул. Ленина, 5, 230025, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: labgen@mail.ru.

Olga A. Epishko – Ph.D (Agricultural Sciences), Director of the branch Genetics and Reproduction Center, AlgimedTechno (5, Lenin St., 230025, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: labgen@mail.ru.

Жук Игорь Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, ректор, Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: mailbox@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-8542-6769.

Igor G. Zhuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Grodno State Medical University (80 Gorky Street, 230009, Grodno, Republic of Belarus), e-mail: mailbox@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-8542-6769.

Заяц Вера Сергеевна – аспирант кафедры экологической химии и биохимии Международного экологического института им. А.Д. Сахарова, Белорусского государственного университета (ул. Долгobродская, 23/1, 220070, г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: vera-z05@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5418-3637>.

Vera S. Zayats – PhD student, Department of Ecological Chemistry and Biochemistry, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (Dolgobrodskaya str., 23/1, 220070, Minsk, Republic of Belarus); e-mail: vera-z05@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5418-3637>.

Кабачевская Елена Михайловна – кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072 г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: kabachevskaya@ibce.by; <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>.

Elena M. Kabachevskaya – PhD (Biology), Associate Professor, Head of Laboratory, Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27 Akademicheskaya St., 220072 Minsk, Republic of Belarus); e-mail: kabachevskaya@ibce.by; <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>.

Коваль Александр Николаевич – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246050,

г. Гомель, Республика Беларусь); e-mail: akovalj@yandex.by; <https://orcid.org/0000-0002-0797-6554>.

Alexander N. Koval – PhD (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University (Lange, 5, 246050, Gomel, Republic of Belarus); e-mail: akovalj@yandex.by; <https://orcid.org/0000-0002-0797-6554>.

Кудло Виктор Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент, декан лечебного факультета, Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: kudloviktor@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8587-5671.

Viktor V. Kudlo – PhD (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of General Medicine, Grodno State Medical University (80 Gorky Street, 230009, Grodno, Republic of Belarus), e-mail: kudloviktor@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8587-5671.

Кузнецов Олег Евгеньевич – кандидат биологических наук, доцент, директор Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси (пл. Ан. Тыzenауза, 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>.

Aleh Y. Kuzniatsou – PhD (Biology), Associate Professor, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7 Sq. An. Tyzenauza, 230023, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>.

Курстак Ирина Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент, проректор по идеологической и воспитательной работе, Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: proedu@grsmu.by, <https://orcid.org/0000-0003-4002-9839>.

Irina A. Kurstak – PhD (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for Ideological and Educational Work, Grodno State Medical University (80 Gorky str., 230009, Grodno, Republic of Belarus), e-mail: proedu@grsmu.by, <https://orcid.org/0000-0003-4002-9839>.

Макаревич Евгений Иосифович – ассистент 1-й кафедры хирургических болезней, Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: makar9329@mail.ru, ORCID: 0009-0004-8865-9260.

Yevgeny I. Makarevich – Assistant Professor, 1st Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University (80 Gorky str., 230009, Grodno,

Republic of Belarus), e-mail: makar9329@mail.ru, ORCID: 0009-0004-8865-9260.

Максимович Вячеслав Александрович – кандидат педагогических наук, профессор, профессор кафедры спортивных игр, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы (ул. Захарова, 32, 230000, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: v.maksimovich@grsu.by; <https://orcid.org/0000-0002-5839-5151>.

Vyacheslav A. Maksimovic – Ph.D (Pedagogical), Professor, Professor at the Department of sports games, Yanka Kupala State University of Grodno (32, Zakharova St., 230000, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: v.maksimovich@grsu.by; <https://orcid.org/0000-0002-5839-5151>.

Максимович Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет (ул. Большая Троицкая, 4, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: mne@grsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Natalia Y. Maksimovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University (4, Bolshaya Troitskaya str., 230023, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: mne@grsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Матиевская Наталья Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: natamati@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8492-6377>.

Natalia V. Matsiyenskaya – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Grodno State Medical University (80 Gorky str., Grodno, 230009, Republic of Belarus); e-mail: natamati@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8492-6377>.

Миклаш Лилия Владимировна – заведующий отделом иммунопрофилактики, Гродненский областной центр гигиены и эпидемиологии (пр. Космонавтов, 58, 230003 Гродно Республика Беларусь); e-mail: lilamiklash@gmail.com.

Liliya V. Miklash – Head of the Immunoprophylaxis Department, Grodno Regional Center for Hygiene and Epidemiology (58 Kosmonavtov Ave., Grodno, 230003, Republic of Belarus); e-mail: lilamiklash@gmail.com.

Мойсеёнок Андрей Георгиевич – член-корреспондент НАН Беларуси, доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом витамино-

логии и нутрицевтики, Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (пл. Антония Тызенгауза 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: andrey.moiseenok@tut.by; <http://orcid.org/0000-0002-9422-5248>.

Moiseenok Andrey G. – corresponding Member of the NAS of Belarus, doctor of Biological Sciences, professor, Head of the Department of Vitaminology and Nutraceuticals, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the NAS of Belarus (7 Antonia Tyzenhaus Square, 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: andrey.moiseenok@tut.by; <http://orcid.org/0000-0002-9422-5248>.

Мышковец Надежда Сергеевна – старший преподаватель кафедры биологической химии, Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246050, г. Гомель, Республика Беларусь); e-mail: jasjan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2713-9438>.

Nadeja S. Myshkavets – Senior Lecturer at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University (5 Lange str., 246050, Gomel, Republic of Belarus); e-mail: jasjan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2713-9438>.

Надольник Лилия Ивановна – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом доклинического и экспериментального исследования, Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси (пл. Ан. Тызенауза, 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: lnadolnik@gmail.com; <http://orcid.org/000-0002-0363-7969>.

Liliya I. Nadolnik – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Preclinical and Experimental Research, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7 Sq. An. Tyzenauza, 230023, Grodno, Republic of Belarus) e-mail: lnadolnik@gmail.com; <http://orcid.org/000-0002-0363-7969>.

Павлюковец Анастасия Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент, заведующий отраслевой лабораторией молекулярной медицины, Гродненский государственный медицинский университет (Бульвар Ленинского Комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: anastasayk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7995-5587>.

Anastasia Y. Pavlyukovets – PhD (Biology), Associate Professor, Head of the Branch Laboratory of Molecular Medicine, Grodno State Medical University (50 Leninskogo Komsomol Boulevard, 230015, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: anastasayk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7995-5587>.

Полубок Вячеслав Чеславович – научный сотрудник отдела доклинического и экспериментального исследования, Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, (пл. Ан. Тызенауза, 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь), e-mail: slavapolubok@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9418-7069>.

Vyacheslav Ch. Polubok – Researcher at the Department of Preclinical and Experimental Research, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7 Sq. An. Tyzenauza, 230023, Grodno, Republic of Belarus), e-mail: slavapolubok@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9418-7069>.

Походня Юрий Георгиевич – кандидат биологических наук, доцент, директор, Национальная антидопинговая лаборатория (Боровлянский с/с, 106-1, 223040, район аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь); e-mail: director@antidoping.by.

Yuri G. Pakhadnia – PhD, Associate Professor, director of the National Anti-Doping Laboratory (106-1 Borovlyansky s/s, 223040 Minsk reg., Republic of Belarus); e-mail: director@antidoping.by.

Радута Елена Францевна – учёный секретарь, Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (пл. А. Тызенгауза, 7, 230023 г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: e.raduta@ibiochemistry.by; <https://orcid.org/0000-0001-8020-1838>.

Alena F. Raduta – Scientific Secretary, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7 A. Tyzenhaus sq., 230023 Grodno, Republic of Belarus); e-mail: e.raduta@ibiochemistry.by; <https://orcid.org/0000-0001-8020-1838>.

Расулов Максуд Мухамеджанович – доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела, Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений (ш. Энтузиастов, д. 38, 105118, г. Москва, Российская Федерация); e-mail: rasulovmaksud@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8893-8591>.

Maksud M. Rasulov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the department at the State Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds (38, av. Entuziastov, building 105118, Moscow, Russian Federation); rasulovmaksud@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8893-8591>.

Решетников Владимир Николаевич – академик НАН Беларуси, доктор биологических наук, про-

фессор (ул. Золотая горка, 3-45, 220005, Минск, Республика Беларусь). E-mail: v.reshetnikov@cbg.org.by; <https://orcid.org/0000-0002-1067-4346>.

Reshetnikov Vladimir V. – academician, Doctor of Biological Sciences, Professor (3-45 Zolotaya Gorka str., 220005, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: V.Reshetnikov@cbg.org.by; <https://orcid.org/0000-0002-1067-4346>.

Сергеенко Сергей Михайлович – преподаватель кафедры биологической химии, Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246050, г. Гомель, Республика Беларусь); e-mail: serg2@tut.by; <https://orcid.org/0009-0007-1493-8664>.

Sergei M. Sergeenko – Lecturer of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University (5 Lange str., 246050, Gomel, Republic of Belarus); e-mail: serg2@tut.by; <https://orcid.org/0009-0007-1493-8664>.

Свирид Андрей Васильевич – кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник, Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В.Ф. Купревича, д.5, корп.2, 220084 г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: svirid.andrei@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9035-1661>.

Andrey V. Svirid – PhD (Chemistry), Associate Professor, Senior Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, (5, Academician V.F. Kuprevich str., building 2, 220084 Minsk, Republic of Belarus); e-mail: svirid.andrei@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9035-1661>.

Сидоренко Алексей Дмитриевич – врач-инфекционист консультативно-диспансерного отделения, Гродненская областная инфекционная клиническая больница (Бульвар Ленинского Комсомола, 57, 230030 г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: alex.havirock@gmail.com.

Aleksei D. Sidorenko – Infectious disease specialist, Outpatient Department, Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital (57, blvd. Lenin Komsomol, 230030, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: alex.havirock@gmail.com.

Сидоркевич Анастасия Ивановна – студент педиатрического факультета, 6 курса, Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009 г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: n4styaaa25@mail.ru;

Anastasia I. Sidorkevich – sixth-year student, Faculty of Pediatrics, Grodno State Medical University (80 Gorky str., 230009, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: n4styaaa25@mail.ru;

Соколович Ольга Александровна – биолог, ООО «АртБиоТех» (ул. Купревича д.1, 220084, г. Минск, Республика Беларусь), e-mail: nauka@qpcr.by.

Olga A. Sokolovich – biologist ArtBioTech LLC (1 Kuprevicha St., 220084, Minsk, Republic of Belarus), e-mail: nauka@qpcr.by.

Спиридович Елена Владимировна – кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией биохимии и биотехнологии растений, Центральный ботанический сад НАН Беларуси (ул. Сурганова, 2В, 220012, г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: a.spirydovich@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9674-7648>.

Spirydovich Alena V. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the laboratory of plant biochemistry and biotechnology, Central botanical garden of the National Academy of Sciences of Belarus (2B Sarganova str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.spirydovich@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9674-7648>.

Суховеева Светлана Владимировна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072 г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: suhoveevalmbc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>.

Svetlana V. Sukhoveeva – PhD (Biology), Head of laboratory, Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27 Akademicheskaya str., 220072 Minsk, Republic of Belarus); e-mail: suhoveevalmbc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>.

Сяхович Виталий Эдуардович – заведующий научно-исследовательской лабораторией, Национальная антидопинговая лаборатория (Боровлянский с/с, 106-1, 223040, район аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь); e-mail: rlab.head@anti-doping.by.

Vitaly E. Syakhovich – Head of the Research Laboratory, National Anti-Doping Laboratory (106-1 Borovlyansky s/s, 223040, Lesnoy district, Minsk reg., Republic of Belarus); e-mail: rlab.head@anti-doping.by.

Тумилович Анастасия Михайловна – научный сотрудник, Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В.Ф. Купревича, д.5, корп.2, 220084 г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: tumilovicham@gmail.com.

Anastasiya M. Tumilovich – Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5, Academician V.F. Kuprevich str., building 2, 220084 Minsk, Republic of Belarus); e-mail: tumilovicham@gmail.com.

Усов Константин Ильич – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры терапии, Государственный университет просвещения (ул. Радио, д. 10А, 105005, г. Москва, Российская Федерация); e-mail: konstausov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9254-8847>.

Konstantin I. Usov – PhD in Biology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of the State University of Education (10A, Radio str., 105005, Moscow, Russia); e-mail: konstausov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9254-8847>.

Чекель Анна Вацлавовна – преподаватель-стажер кафедры технологии, физиологии и гигиены питания, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы (п-к. Доватора, 3/1, 118, 230012, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: a.chekel@grsu.by; <https://orcid.org/0009-0007-4508-4702>.

Anna V. Chkel – trainee lecturer at the Department of Technology, Physiology and Hygiene of Nutrition, Yanka Kupala State University of Grodno (118, Dovatora Lane, 3/1, 230012, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: a.chekel@grsu.by; <https://orcid.org/0009-0007-4508-4702>.

Цыбрук Татьяна Владимировна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2, 220084, г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: tvshkel@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9239-0437>.

Tatsiana V. Tsybruk – PhD (Chemistry), Senior Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5, Academician V.F. Kuprevich st., building 2, 220084 Minsk, Republic of Belarus); e-mail: tvshkel@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9239-0437>.

Шуриберко Алексей Владимирович – заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма, Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси (пл. Ан. Тыzenауза, 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: the_chemistry@tut.by; <http://orcid.org/0000-0001-7271-1600>.

Alexey V. Shuriberko – Head of the Department of Medical and Biological Problems of Alcoholism, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7 Sq. An. Tyzenauza, 230023, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: the_chemistry@tut.by; <http://orcid.org/0000-0001-7271-1600>.

Шахаб Сиямак Насер – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой экологической химии и биохимии Международного экологического института им. А.Д. Сахарова, Белорусского государственного университета (ул. Долгобродская, 23/1, 220070 г. Минск, Республика Беларусь); e-mail: siyamakshahab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9019-6304>.

Siyamak N. Shahab – Doctor of Sciences (Physical Chemistry), Professor, Head of the Department of Ecological Chemistry and Biochemistry, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (23/1 Dolgobrodskaya str., 220070 Minsk, Republic of Belarus); e-mail: siyamakshahab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9019-6304>.

Шляхтун Алексей Генрихович – старший научный сотрудник, Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (пл. А. Тызенгауза, 7, 230023 г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: shlyahtun@ibiochemistry.by; <https://orcid.org/0000-0002-7618-9589>.

Alexej H. Shlyahtun – Senior Researcher, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7 A. Tyzengauz sq., 230023 Grodno, Republic of Belarus); e-mail: shlyahtun@ibiochemistry.by; <https://orcid.org/0000-0002-7618-9589>.

Якимович Дмитрий Францевич, заместитель главного врача по хирургии Гродненская университетская клиника (бульвар Ленинского комсомола 52, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь); e-mail: surgeongrodno@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-8997-8987>.

Dmitry F. Yakimovich, Deputy Chief Physician for Surgery, Grodno University Clinic (52 Leninskogo Komsomol Boulevard, 230015, Grodno, Republic of Belarus); e-mail: surgeongrodno@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-8997-8987>.

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. Внутрисуночные обозначения подписи-

ваются 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 (NLM) ([http://](http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine)

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.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Авторы подтверждают, что материалы представленных статей ранее нигде не были опубликованы
и не представлены на рассмотрение для публикации в другом журнале.

The authors have no conflicts of interest to declare.
The authors confirm that the materials of the presented papers have not been published elsewhere
and have not been under consideration for publication in other journal.



Разработано Институтом биохимии
биологически активных соединений
НАН Беларуси

Средство ранозаживляющее с обезболивающим и антисептическим эффектом

РАНЛЕК-ПАНТЕНОЛ

предназначено для ежедневного ухода за кожей, в том числе за очень сухой и склонной к шелушению, а также в качестве вспомогательного средства при солнечных и термических ожогах, для восстановления при повреждениях кожи (раны, ожоги, трофические и лучевые язвы), профилактики бактериальных осложнений и местного обезболивания

улучшает состояние кожи, обеспечивает защиту кожи от негативного воздействия окружающей среды, оказывает успокаивающее и смягчающее действие, способствует снятию покраснения



Состав:

Один баллон содержит (действующее и вспомогательное вещество): декспантенол (2,5 г. или 5,0 г.), полигексаметиленгуанидина гидрохлорид (0,01%), бензокаин (1,0-2,0%), цетостеариловый спирт (тип А) эмульсионный, макрогол-7-глицерол кокоат, метилпарагидроксibenzoат, пропиленгликоль, калия дигидрофосфат, динатрия фосфат додекагидрат, вода очищенная, пропеллент R134a (1.1.1.2-тетрафторэтан)

Назначение:

Для наружного применения, средство ранозаживляющее, профилактика бактериальных осложнений и местного обезболивание. Для использования в медицинской практике и бытовых условиях

Применение:

РАНЛЕК-ПАНТЕНОЛ равномерно распылять на пораженный участок один или несколько раз в сутки.

Распыляя средство, держите контейнер вертикально, клапаном вверх. Чтобы получить качественную пену, нужно энергично встряхивать контейнер перед каждым применением, особенно если его не использовали в течение длительного времени. Если средство применяется впервые, сначала может распыляться пропеллент, прежде чем образуется пена.

Насадку-распылитель подводят к пораженному участку и плавно нажимают на нее, равномерно распыляя средство на пораженный участок с расстояния 10-20 см в течение 1-2 секунд.

Продолжительность использования зависит от вида и течения заболевания и определяется в процессе консультации со специалистом.

Для наружного применения. Пена белого цвета со слабым специфическим запахом. Средство ранозаживляющее с обезболивающим и антисептическим эффектом «РАНЛЕК-ПАНТЕНОЛ» предназначено для ежедневного ухода за кожей, в том числе за очень сухой и склонной к шелушению, а также в качестве вспомогательного средства при солнечных и термических ожогах, для восстановления при повреждениях кожи (раны, ожоги, трофические и лучевые язвы), профилактики бактериальных осложнений и местного обезболивания. Улучшает состояние кожи, обеспечивает защиту кожи от негативного воздействия окружающей среды, оказывает успокаивающее и смягчающее действие, способствует снятию покраснения. Продолжительность применения зависит от тяжести поражения кожи и может составлять от 2-3 дней до 3-4 недель.

Срок годности 12 месяцев

Том / Vol. 4 • № 2(7)/2025

Биохимия и молекулярная биология • Biochemistry and Molecular Biology

Подписные индексы:
для индивидуальных подписчиков 00990
для ведомственных подписчиков 009902

Subscription indexes
For individuals 00990
For legal entities 009902

ISSN 2957-7349



9 772957 734000