

MEDICINE  
ISSN 2074-5982

2017

1

# БИОМЕДИЦИНА

Научный журнал



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
БИОМЕДИЦИНСКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ  
ФМБА РОССИИ

## Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в ежегодной научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование», которая будет проводиться 24-25 мая 2017 г. в Научном центре биомедицинских технологий ФМБА России по адресу:

143442, Московская обл., Красногорский р-н, пос. Светлые горы, владение 1,  
тел.: (495) 561-52-64, факс: (495) 561-52-73  
e-mail: scbmt@yandex.ru

Предполагаемые темы для формирования программы Конференции:

1. **Лабораторные животные** (модели животных в биомедицинских исследованиях, биоэтические нормы и принципы в экспериментальной работе, новые методы оценки функциональных состояний животных, лабораторные животные в современных фармакологических и токсикологических исследованиях, животные-модели и модели животных в сравнительных биологических исследованиях, новые технологии содержания, требования GLP).

2. **Альтернативное и биологическое моделирование в биомедицинских исследованиях** (биологические и клеточные, математические, физико-химические модели, животные-модели).

3. **Биомедицинская безопасность** (безопасность нанобиотехнологических средств, клеточных технологий, иммунобиологических препаратов, лекарственная токсикология и безопасность фармакологических средств и фармацевтических субстанций).

4. **Новые биомедицинские технологии.**

5. **Методы биомедицинских исследований.**

6. **Работоспособность и выносливость в спортивной биомедицине.**

7. **Биомоделирование в интересах клинической фармакологии.**

Время для доклада на пленарном заседании: 20 мин, на секциях – 10 мин. Возможно представление стендовых докладов. Просьба к участникам выслать материалы докладов с указанием фамилии, имени, отчества (полностью), учреждения, названия доклада до 1 мая 2017 года.

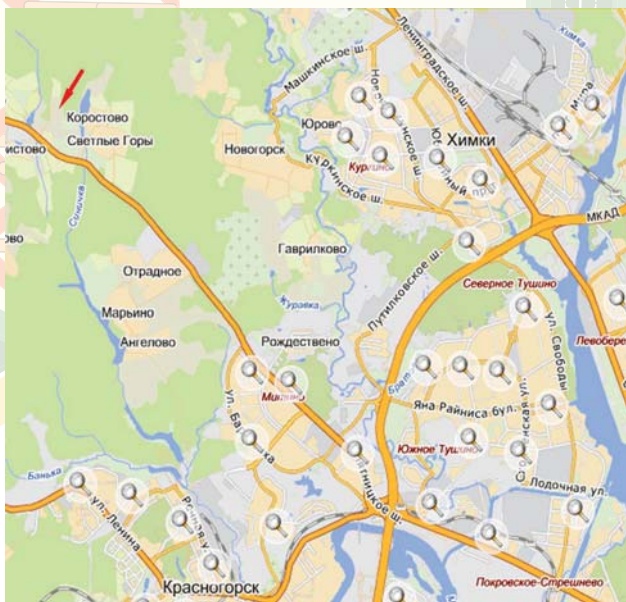
### СХЕМА ПРОЕЗДА:

Адрес: 143442, Московская область,  
Красногорский район, пос. Светлые горы, владение 1.

Проезд по Пятницкому шоссе от станции метро «Тушинская» на автобусе 575 или маршрутном такси 460 до остановки «Марьино-Знаменское», далее пешком до Центра через поселок.

От станции метро «Митино» или «Пятницкое шоссе» на автобусе 575, маршрутном такси 575, 460, 707 до остановки «Марьино-Знаменское», далее пешком до Центра через поселок, на автобусе 32 до остановки Светлые горы.

На автомобиле: по Пятницкому шоссе (6 км от МКАД) до поворота на Светлые горы, мимо пруда, до магазина, после него поворот налево между двух прудов до дамбы прямо до Центра.



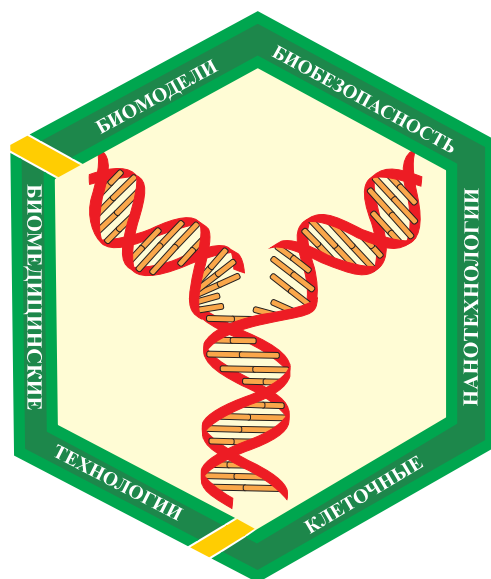
Научный журнал.

Основан в 2005 году ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324 09.06.2005 г.

Подписной индекс 57995 в Каталоге «Издание органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук (редакция – март 2017 года)



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор академик **Н.Н. Каркищенко**

Зам. гл. редактора **В.Н. Каркищенко**

Отв. секретарь **Н.В. Станкова**

**Г.Д. Капанадзе**, Светлые горы МО, **С.Л. Люблинский**, Обнинск, Калужская область, **Ю.С. Макляков**, Ростов-на-Дону, **Е.Л. Матвеев**, Светлые горы МО, **С.Ю. Пчелинцев**, Любучаны МО, **Г.В. Раменская**, Москва, **А.О. Ревякин**, Светлые горы МО, **В.П. Рябых**, Боровск МО, **Х.Х. Семенов**, Светлые горы МО, **Д.А. Сычев**, Москва, **Ю.В. Фокин**, Светлые горы МО, **Д.Б. Чайванов**, Москва, **Е.В. Ших**, Москва, **Е.Б. Шустов**, Светлые горы МО

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**К.В. Анохин**, Москва, **Е.Е. Ачкасов**, Москва, **В.М. Баранов**, Москва, **И.А. Берзин**, Москва, **А.Т. Быков**, Сочи, **В. Влахов**, София, Болгария, **М.И. Воевода**, Новосибирск, **А.М. Дыгай**, Томск, **А.Л. Зефиров**, Казань, **Р.С. Кузденбаева**, Алматы, Казахстан, **В.Г. Кукес**, Москва, **Т.А. Лежава**, Тбилиси, Грузия, **А.И. Мирошников**, Пушкино МО, **А.Н. Мурашѐв**, Пушкино МО, **С.В. Оковитый**, Санкт-Петербург, **В.П. Фисенко**, Москва, **Д.Ф. Хритинин**, Москва, **Б.Д. Цыганков**, Москва, **В.И. Цысь**, Смоленск

## Адрес редакции:

143442, Московская область,  
Красногорский р-н,  
пос. Светлые горы, владение 1  
Тел.: 8 (495) 561-52-64

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 г. и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

Отпечатано в типографии «Айсинг»  
199406, Санкт-Петербург, ул. Гаванская, д. 18.  
Подписано в печать 22.03.2017  
Тираж 3 000 экз.

## Содержание

### НОВЫЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Н.Н. Каркищенко, А.А. Варганов, Ю.А. Чудина, Д.Б. Чайванов**

Алгоритм расчета variability и величины воздействия электрического тока на основе математической модели растекания тока при транскраниальной микрополяризации по данным стереотаксических координат.....4

### ФАРМАКОНУТРИЕНТЫ И СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

**Е.Б. Шустов, В.С. Новиков, И.А. Берзин, А.Е. Ким, В.Ц. Болотова**

Функциональное спортивное питание для единоборцев: разработка и критерии эффективности ....10

### РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ

**С.В. Радько, М.В. Краснова, С.В. Оковитый**

Модель силовых нагрузок у мышей .....24

### МЕТОДЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**М.Н. Бобок, Л.А. Павлова, С.В. Козин**

Влияние светового десинхрониза на продолжительность вынужденного плавания мышей .....28

**Т.Е. Морозова, Н.В. Ших, Д.А. Сычёв**

Клинико-фармакологические аспекты изучения степени ассоциации между фармакокинетическими параметрами, клинической эффективностью амлодипина и генетическими особенностями пациентов с артериальной гипертензией I-II степени.....32

**Н.А. Щудло, Т.Н. Варсегова, М.М. Щудло, Е.Н. Щурова**

Экспериментальное исследование целесообразности перооперационного применения Мексидола для оптимизации приживления васкуляризованного кожно-фасциального лоскута.....41

### ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Ю.А. Рудниченко, В.С. Лукашевич, И.В. Залуцкий**

Коррекция рекомбинантным лактоферрином человека гормонально-метаболических сдвигов возрастного гипогонадизма у крыс-самцов .....52

## Content

### NEW BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

**N.N. Karkischenko, A.A. Vartanov, Yu.A. Chudina, D.B. Chayvanov**

Calculation algorithm of variability and size of current flow on the basis mathematical model of spreading current in case of transcranial micropolarization according to stereotaxis coordinates .....4

### PHARMAKONUTRIENTS AND SPORTS NUTRITION

**E.B. Shustov, V.S. Novikov, I.A. Berzin, A.E. Kim, V.Ts. Bolotova**

Functional sports nutrition for martial athletes: design and performance criteria.....10

### RELEVANT AND ALTERNATIVE BIOMODELING

**S.V. Radko, M.V. Krasnova, S.V. Okovitiy**

The model of strength training in mice.....24

### BIOMEDICAL METHODS

**M.N. Bobok, L.A. Pavlova, S.V. Kozin**

The Effect of light desynchronization on the duration of forced swimming in mice.....28

**T.E. Morozova, N.V. Shikh, D.A. Sychev**

Clinical and pharmacological aspects of the study of the degree of association between the pharmacokinetic parameters, clinical effectiveness of amlodipine and genetic characteristics of patients with hypertension I-II degree.....32

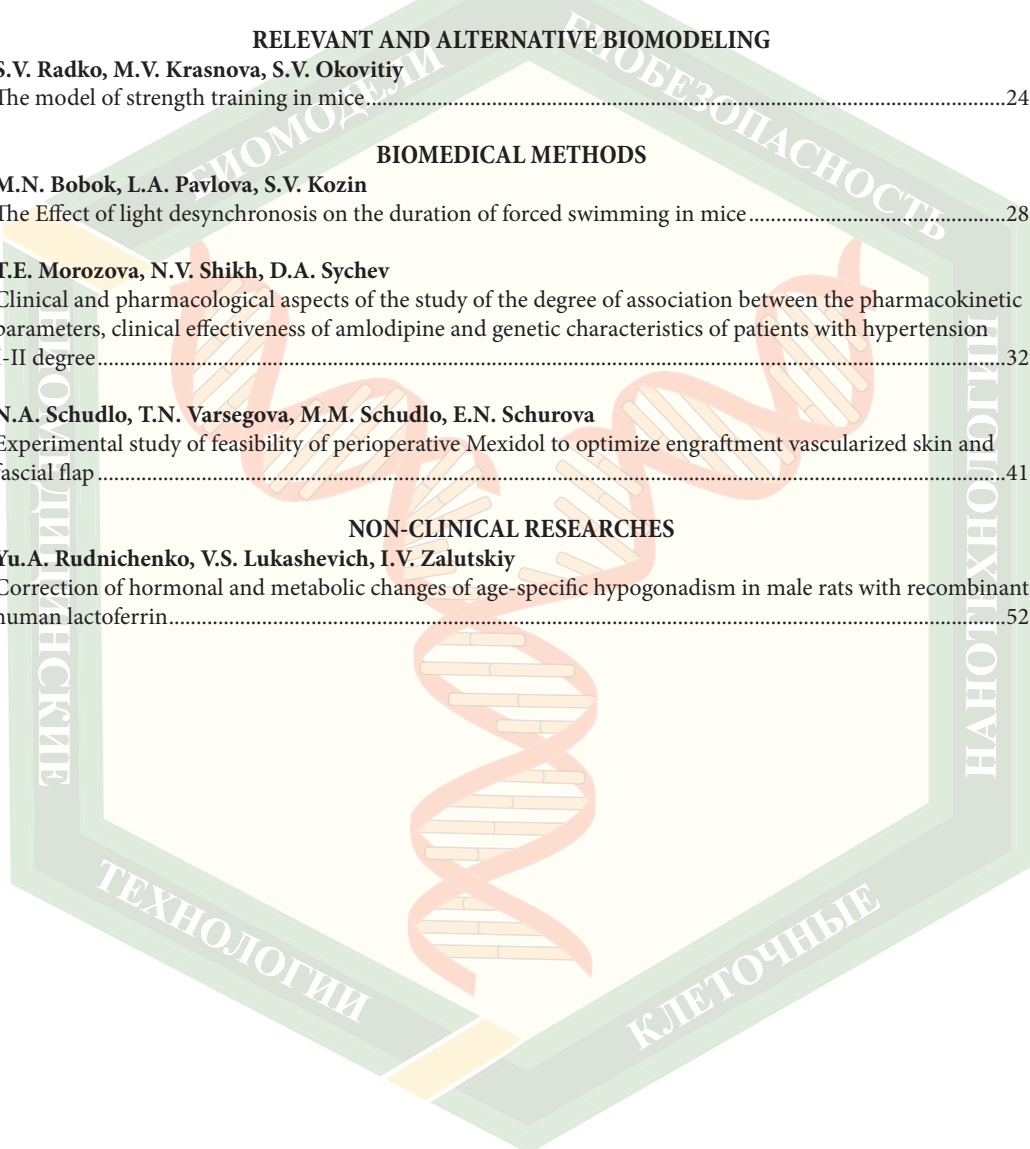
**N.A. Schudlo, T.N. Varsegova, M.M. Schudlo, E.N. Schurova**

Experimental study of feasibility of perioperative Mexidol to optimize engraftment vascularized skin and fascial flap.....41

### NON-CLINICAL RESEARCHES

**Yu.A. Rudnichenko, V.S. Lukashevich, I.V. Zalutskiy**

Correction of hormonal and metabolic changes of age-specific hypogonadism in male rats with recombinant human lactoferrin.....52





## Алгоритм расчета variability и величины воздействия электрического тока на основе математической модели растекания тока при транскраниальной микрополяризации по данным стереотаксических координат

Н.Н. Каркищенко<sup>1</sup>, А.А. Варганов<sup>2</sup>, Ю.А. Чудина<sup>2</sup>, Д.Б. Чайванов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

<sup>2</sup> – НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Контактная информация: к.ф.-м.н. Чайванов Дмитрий Борисович, [chaivanov@yandex.ru](mailto:chaivanov@yandex.ru)

Предложен алгоритм расчета variability и величины электрического тока во время микрополяризационного воздействия на заданные структуры мозга, опирающийся на ранее разработанную математическую модель растекания тока при транскраниальной микрополяризации для стереотаксических координат. Предложенный алгоритм и математическая модель разработаны с учетом физических характеристик и методических особенностей применения метода микрополяризации, определяющих его эффективность для оптимизации функционального состояния мозга в норме и при патологии.

**Ключевые слова:** транскраниальная микрополяризация, variability и величина электрического тока, математическая модель, стереотаксические координаты.

### Введение

Современные физические методы воздействия на нервную систему с целью коррекции функционального состояния организма опираются на чувствительность головного мозга к действию электромагнитного поля [8]. Конечной целью этих методов является адаптация организма к условиям внешней среды, обеспечивающая более или менее успешную его интеграцию в структуру внешних отношений. В данном случае различные физические факторы ис-

пользуются как способ оптимизации протекания эндогенных механизмов гомеостатической самоорганизации и саморегуляции на фоне внешних изменений, что обеспечивает адаптивные эффекты [6, 10].

### Особенности применения метода микрополяризации

Метод транскраниальной микрополяризации (ТКМП), наряду с др. методами, используемыми в качестве стимулирующих факторов электромаг-

нитное воздействие [7], связан с использованием слабого постоянного тока, физические характеристики (сила тока – до 2 мА) которого наиболее близки к электрофизиологическим процессам нервной ткани. Эти особенности метода ТКМП делают его эффективным способом управления функциональным состоянием головного мозга. ТКМП обеспечивает избирательное действие как на корковые области, над которыми располагаются электроды, так и на подкорковые структуры, связанные с корой кортикофугальными путями [5].

*Области применения ТКМП.* Метод ТКМП применяется в двух основных областях: с целью коррекции патологических процессов в мозге в случае его повреждения или неправильного развития и для функционального улучшения протекания внутримозговых процессов в норме. В обоих случаях микрополяризация приводит к улучшению функционального взаимодействия элементов нервной ткани и оптимизации высших психических функций. Применение ТКМП в норме и при патологии различается соотношением силы тока и длительности его воздействия, а также количеством процедур, которое для здоровых испытуемых ограничивается одной-двумя. На здоровых добровольцах используют ток силой не более 2 мА и длительностью не дольше 20 мин, в то время как в случае коррекционных мероприятий применяется постоянный ток меньшей силы (не более 1 мА), при этом длительность воздействия составляет 30-45 мин [6].

*Применение ТКМП при патологических изменениях мозга.* ТКМП широко используется для лечения различных заболеваний: детский церебральный паралич, задержки психического развития,

болезнь Паркинсона, нарушения речи, головные боли и т.п. [1]. Микрополяризация головного мозга применяется также для лечения таких заболеваний, как шизофрения с синдромом вербального псевдогаллюциноза, депрессия и др. патологии ЦНС [5-7, 10]. Терапевтические эффекты микрополяризационного воздействия основаны на том, что постоянный ток является фактором, стимулирующим рост клеточных структур, особенно выраженным в случае органических повреждений мозга [6, 10].

*Применение ТКМП в норме для оптимизации психических функций.* ТКМП используется для улучшения таких психических процессов, как внимание, восприятие, память, языковые способности т.п. Эффективность ТКМП была показана в исследованиях, связанных с улучшением языковой способности у больных афазией и с повышением эффективности изучения иностранного языка у здоровых добровольцев [18, 21]. Изучение влияния ТКМП на формирование следа памяти проводили на здоровых добровольцах в условиях плацебо-стимуляции, отдельно с помощью анодной и катодной стимуляции [14]. Положительное влияние ТКМП было обнаружено при запоминании слов [15] и картинок [22], которые надо было узнать из комплекса предъявленного и нового материала. Исследования зрительного восприятия контраста и движущихся объектов, зрительно-моторной координации в условиях воздействия ТКМП на затылочную кору [12, 13] показали, что зрительные функции могут быть кратковременно изменены. Более длительный эффект на зрительные зоны наблюдается при проведении повторных процедур [19].

*Способы постановки электродов при ТКМП.* Большую роль при проведении ТКМП играют способы постановки электродов, определяющие конечные эффекты воздействия. Эффективными считаются два варианта постановки стимулирующих электродов на поверхность черепа для осуществления ТКМП. Первый способ постановки предполагает расположение первого электрода над продольной щелью между двумя полушариями, а второго – на сосцевидном отростке [4, 12]. Вторым способом предполагается билатеральное расположение, когда над одинаковыми областями двух полушарий симметрично ставятся два электрода, один из которых – анодный, а другой – катодный. Билатеральный способ постановки является эффективным в случае, когда функция связана с симметричными участками полушария [20]. В случае представительства функций в несимметричных зонах билатеральный способ был преобразован в унилатеральный, когда над соответствующей зоной устанавливается только один электрод [16, 17].

Избирательное действие постоянного тока на структуры головного мозга при ТКМП связано с локализацией функций в корковых структурах и их проецированием на подкорковые области мозга, представления о которых до сих пор опираются на среднепопуляционные данные. Т.к. расположение структур мозга чрезвычайно сложно геометрически, в большой степени индивидуально для каждого человека и не может быть точно известно исследователю, представляет интерес и большую сложность задача математического моделирования процесса растекания тока в мозге как объемном проводнике при проведении ТКМП.

### **Алгоритм расчета токов при микрополяризации**

Ранее нами была предложена математическая модель объемного растекания электрического тока при микрополяризации мозговых структур [2, 3, 11]. В данной работе мы предлагаем алгоритм расчета вариабельности и величины воздействия электрического тока на основе стереотаксических координат.

Алгоритм вычисления величины воздействия тока на ткани коры головного мозга человека состоит из двух этапов: во-первых, преобразования координат для повышения точности расчета, и, во-вторых, вычисления искомой величины с помощью интегрирования.

На первом этапе рассмотрим преобразование зоны коры с помощью «выпрямляющего» диффеоморфизма. Представим геометрические структуры головного мозга в геометрической модели стереотаксического атласа. Выделим интересующую нас зону Бродмана коры больших полушарий, воздействие на которую мы будем оценивать. Построим диффеоморфизм (гладкое взаимнооднозначное отображение, обратное к которому принадлежит тому же классу гладкости, что и оно само). Это позволяет спроецировать переводящий фрагмент границы головы, где предположительно установлен электрод на части плоскости. В допущении, что кривизна головы – локально постоянная величина, изначально заложена возможность проецирования из центра кривизны границ зон головного мозга на касательные плоскости. Будем рассматривать всю область как параметрическое семейство плоских слоев, подобных границе головы, параметризованное критерием удаленности от центра проекции (рис.).



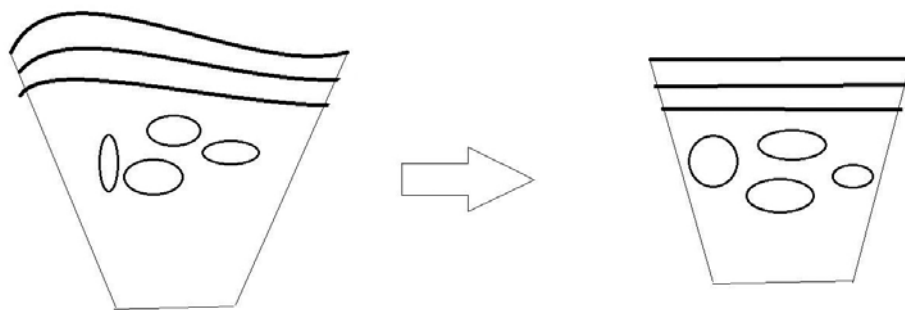


Рис. Схема «распрямяющего» диффеоморфизма.

Такой подход позволяет построить искомый диффеоморфизм, который переведет каждый слой семейства в участок плоскости, а всю область в целом – в область с плоским фрагментом границы. Использование вычислительных методов позволяет подсчитать его якобиан.

На втором этапе осуществляем наложение функции затекания тока и вычисление интеграла. Ранее нами была написана программа, вычисляющая функцию затекания тока для заданного расположения электродов на поверхности скальпа по данным стереотаксического атласа. Теперь нужно наложить график этой функции затекания на область, «распрявленную» с помощью диффеоморфизма, а именно – на ее плоский участок границы. Точкой начала координат, очевидно, послужит место установки электрода. Затем несложно подсчитать интеграл от этой функции, умножив ее на «вес» точки, равный толщине зоны в данной точке, и на якобиан диффеоморфизма, вычисленный ранее. Преимущество такого расчета заключается в том, что поскольку зоны заданы дискретным образом, на дискретном трехмерном массиве, представляющем собой стереотаксический атлас, в ходе

преобразования координат неточность вычисления преобразуется в «пустоты» внутри образа зоны. Эти «пустоты» легко заполнить, чтобы область была односвязной. Таким образом, полностью устраняется ошибка вычислений на этапе преобразования зоны в ее внутренних точках. Ошибка остается только в точках границы, где точность не так важна вследствие смысла задач. В результате возможно определить величину воздействия тока на ткань мозга в конкретных зонах Бродмана.

Задача распределения воздействия тока на зоны коры головного мозга была нами решена ранее [2, 3, 11].

### **Выводы**

1. Нами был реализован алгоритм нахождения оптимальной точки воздействия на зоны коры головного мозга.

2. Программа вычисляет максимум функции действия тока относительно сдвига электрода на небольшое расстояние.

3. Алгоритм реализуется на дискретной сетке, заданной стереотаксическими координатами.

4. Реализация алгоритма осуществляется стандартными методами вычислительной математики.

### Список литературы

1. **Бехтерева Н.П., Аничков А.Д., Гурчин Ф.А., Дамбинова С.А., Илюхина В.А. и др.** Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека / под ред. Н.П. Бехтеревой. - М.: АСТ; СПб: Сова; Владимир: ВКТ. 2008. 464 с.
2. **Каркищенко Н.Н., Вартанов А.А., Вартанов А.В., Чайванов Д.Б.** Локализация проекций полей Бродмана коры головного мозга человека на поверхность скальпа // Биомедицина. 2011. № 3. С. 40-45.
3. **Каркищенко Н.Н., Чайванов Д.Б., Вартанов А.А.** Расчет потенциалов и токов стимуляции для двухмерной модели скальпа с учетом коэффициентов затекания в мозг // Биомедицина. 2013. № 2. С.6-11.
4. **Корсаков И.А., Матвеева Л.В.** Психофизиологические характеристики восприятия и биоэлектрическая активность мозга при микрополяризации затылочной области полушария // Физиология человека. 1982. Т. 8. № 4. С. 595-603.
5. Микрополяризация у детей с нарушением психического развития, или как поднять планку ограниченных возможностей / под ред. Н.Ю. Кожушко. - СПб: КАРО. 2011. 336 с.
6. **Пинчук Д.Ю.** Транскраниальные микрополяризации головного мозга: клиника, физиология. - СПб: Человек. 2007. 496 с.
7. **Пономаренко Г.Н.** Физические методы лечения: справ., 2-е изд., перераб. и доп. - СПб: ВМедА, 2002.
8. **Раева С.Н.** Микроэлектродные исследования активности нейронов головного мозга человека. - М.: Наука, 1977. 208 с.
9. **Чайванов Д.Б., Каркищенко Н.Н.** Математическая модель биофизических процессов при транскраниальной микрополяризации // Биомедицина. 2011. № 3. С. 6-11.
10. **Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н.** Микрополяризация мозга. Теоретические и практические аспекты / под. ред. О.В. Богданова. - СПб: ИИЦ Балтика, 2006.
11. **Шустов Е.Б., Чайванов Д.Б., Вартанов А.А.** Математическое моделирование электростимуляции двумя электродами стандартной формы // Сб. тр. межд. научн. конф. «Актуальные аспекты современной психофизиологии». СПб, 2014.
12. **Antal A., Nitsche M.A., Kincses T.Z., Kruse W., Hoffmann K.P., Paulus W.** Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans // Eur. J. of Neurosci. 2004. No. 19(10). P. 2888-92.
13. **Antal A., Paulus W.** Transcranial direct current stimulation and visual perception // Perception. 2008. No. 37(3). P. 367-74.
14. **Brasil-Neto J.P.** Learning, memory, and transcranial direct current stimulation // Frontiers in psychiatry. Neuropsychiatric imaging and stimulation. 2012. Vol. 3. Art. 80. P. 1-4.
15. **Javadi A.H., Cheng P.** Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory // Brain Stimul. 2013. No. 6(4). P. 668-74. doi:10.1016/j.brs.2012.10.007.
16. **Meinzer M., Antonenko D., Lindenberg R., Hetzer S., Ulm L., Avirame K., Fleisch T., Flöel A.** Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation // J. of Neurosci. 2012. No. 32(5). P. 1859-66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4812-11.2012.
17. **Meinzer M., Lindenberg R., Antonenko D., Fleisch T., Flöel A.** Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes // J. of Neuroscience. 2013. No. 33(30). P. 12470-78.
18. **Monti A., Ferrucci R., Fumagalli M., Mamelì F., Cogiamanian F., Ardolino G., Priori A.** Transcranial direct current stimulation (tDCS) and language // J. of Neurol. neurosurg. psychiatry. 2013. No. 84(8). P. 832-42. doi: 10.1136/jnnp-2012-302825.
19. **Olma M.C., Dargie R.A., Behrens J.R., Kraft A., Irlbacher K., Fahle M., Brandt S.A.** Long-term effects of serial anodal tDCS on motion perception in subjects with occipital stroke measured in the unaffected visual hemifield // Front. hum. neurosci. 2013. No. 7. P. 314. doi: 10.3389/fnhum.2013.00314.
20. **Sehm B., Schäfer A., Kipping J., Margulies D., Conde V., Taubert M., Villringer A., Ragert P.** Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation // J. of Neurophysiol. 2012. No. 108(12). P. 3253-63. doi:10.1152/jn.00606.2012.
21. **Sehm B., Schnitzler T., Obleser J., Groba A., Ragert P., Villringer A., Obrig H.** Facilita-

tion of inferior frontal cortex by transcranial direct current stimulation induces perceptual learning of severely degraded speech // J. of Neurosci. 2013. No. 33(40). P. 15868-78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5466-12.2013.

22. *Zwissler B., Sperber Ch., Aigeldinger S., Schindler S., Kissler J., Plewnia Ch.* Shaping memory accuracy by left prefrontal transcranial direct current stimulation // J. of Neuroscience. 2014. No. 34(11). P. 4022-26.

## **Calculation algorithm of variability and size of current flow on the basis mathematical model of spreading current in case of transcranial micropolarization according to stereotaxis coordinates**

**N.N. Karkischenko, A.A. Vartanov, Yu.A. Chudina, D.B. Chayvanov**

The calculation algorithm of variability and size of current flow during micropolarizing impact on the set structures of a brain relying on earlier developed mathematical model of spreading of current in case of transcranial micropolarization for the stereotaxis coordinates is offered. The offered algorithm and mathematical model are developed taking into account the physical characteristics and methodical features of application of a method of micropolarization determining its efficiency for optimization of a functional condition of a brain is normal also in case of pathology.

**Key words:** transcranial micropolarization, variability and size of electric flow, mathematical model, stereotaxis coordinates.



## Функциональное спортивное питание для единоборцев: разработка и критерии эффективности

Е.Б. Шустов<sup>1</sup>, В.С. Новиков<sup>2</sup>, И.А. Берзин<sup>3</sup>, А.Е. Ким<sup>4</sup>, В.Ц. Болотова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

<sup>2</sup> – Секция междисциплинарных проблем науки и образования РАЕН, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> – Федеральное медико-биологическое агентство, Москва

<sup>4</sup> – ООО «ВКБ-Спорт», Санкт-Петербург

<sup>5</sup> – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация: д.м.н. Шустов Евгений Борисович, [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

Представлено обоснование состава мультикомпонентного специализированного комплекса спортивного питания для единоборцев, состоящего из трех модулей, – базового, предтренировочного и релаксирующего. В доклинических исследованиях изучены особенности влияния на работоспособность и эмоциональное состояние лабораторных животных ряда растительных тонизирующих и седативных средств, что позволило обосновать их включение в состав функционального питания в оптимальных дозах. Апробация разработанного комплекса в плацебо-контролируемом исследовании на спортсменах-тхеквондистах показала, что 4-недельный прием функционального питания на фоне тренировочного процесса сопровождается более интенсивным (по сравнению с контролем) ростом физической работоспособности и функциональных резервов спортсменов. При этом отмечается оптимизация процессов регуляции вегетативных функций и процессов восстановления. Применение релаксирующего модуля функционального питания не оказывает каких-либо негативных влияний на функциональное состояние ЦНС спортсменов.

**Ключевые слова:** спортивное питание, единоборства, физическая работоспособность, функциональные резервы, адаптогены, растительные седативные средства, центральная нервная система, вариабельность ритма сердца.

### Введение

Специфика спортивной деятельности в единоборствах – быстрая перестройка двигательных действий в соответствии с меняющейся ситуацией, необходимость развития силы и быстроты в их специфических проявлениях, непостоянный, переменный уровень интенсивных фи-

зических нагрузок, а также сочетание статических и динамических нагрузок, высокая скорость реакции. При этом, как правило, необходимо строго контролировать массу тела, особенно в легких весовых категориях. Все это определенным образом влияет на организацию метаболических потребностей спортсменов.

В исследовании фактического статуса питания борцов [1] было установлено, что для многих из них характерен дефицит белков, особенно – растительного происхождения. Анализ качественного состава белкового компонента показал, что дефицит по сумме незаменимых аминокислот в рационах составляет 20,4%. Имеется дисбаланс незаменимых аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин), который предполагает снижение активности глюкозоаланинового цикла, замедление мышечного сокращения и процессов восстановления. Рацион при этом должен быть богат витаминами (особенно В1 и А) и минеральными веществами, особенно фосфором, потребность в которых не компенсируется обычным питанием.

В настоящее время достижение высоких спортивных результатов становится невозможным без полноценного функционального питания спортсменов. Современное спортивное питание должно соответствовать метаболическим потребностям вида спорта, особенностям организма спортсмена и состояния его здоровья, быть синхронизировано с графиком его тренировочной и соревновательной деятельности. В оптимальном варианте оно должно содержать в своем составе [7] базовые компоненты (обеспечивающие потребности в пластических и энергетических субстратах), эргогенные компоненты (обеспечивающие энергообеспечение мышечной деятельности сверх обычного уровня и позитивно влияющие на работоспособность спортсмена), регуляторные компоненты (обеспечивающие запуск, ускорение и оптимизацию тренировочного и восстановительного процессов) и корректоры состояния функциональных систем организма.

Разработка таких функциональных продуктов спортивного питания для отдельных видов спорта представляет собой сложную методическую задачу. Обычно она решается по методологии «метаболического конструктора» [4], при которой формируется мультикомпонентный комплекс базовых компонентов спортивного питания (источников белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов), дополнительно обогащенных различными эргогенными компонентами (креатином, различными аминокислотами, энергодающими соединениями, субстратами цикла Кребса, адаптогенами, общетонизирующими и др. средствами природного происхождения).

Очевидной с позиции доказательной медицины является необходимость подтверждения высокой эффективности специализированных продуктов спортивного питания. В некоторых видах спорта это сделать достаточно просто, если спортивный результат может быть прямо измерен (метры, секунды, килограммы и т.д.). В других же видах спорта (единоборства, спортивные игры, сложнокоординационные виды спорта), где подобных прямых показателей спортивного результата нет, представляется достаточно сложным корректно оценить такую эффективность с точки зрения доказательной медицины, т.к. при этом должны использоваться комплексные косвенные показатели, влияющие на спортивный результат.

**Целью** нашей работы было обоснование состава, разработка и проверка эффективности специализированного спортивного питания для спортсменов-единоборцев.

### Материалы и методы

Исследование выполнено в три этапа. Первым этапом являлось доклиническое исследование взаимодействия различных стандартизированных адаптогенных и нейрогормонизирующих растительных экстрактов для отработки оптимальных составов и доз компонентов для включения в состав комплексов спортивного питания. На втором этапе решались технологические задачи разработки рецептур и обеспечения их приемлемых органолептических свойств. На третьем этапе осуществлялась апробация продуктов разработанного спортивного питания на спортсменах-тхэквондистах с проверкой их эффективности в плацебо-контролируемом исследовании.

Этап доклинических исследований выполнялся на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФА (зав. кафедрой – проф. Оковитый С.В.). Исследование выполнялось на беспородных белых мышах-самцах массой 18-20 г, полученных из питомника «Рапполово». Животные содержались в условиях сертифицированного вивария. Исследования выполнялись согласно Правилам надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г.), в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [12], согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя (СОП), Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических

клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [11]. Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией СПХФА.

Исследовалось влияние стандартизированных экстрактов адаптогенных растений (родиолы розовой, элеутерококка колючего, лимонника китайского, аралии высокой, женьшеня китайского, девясила высокого, шлемника байкальского) на физическую работоспособность, спонтанное поведение и эмоциональное состояние лабораторных животных – как в режиме монокомпонентного использования, так и при их комбинировании друг с другом. В отдельной серии исследований оценивалось влияние экстрактов растений с седативным действием (валерианы, пустырника, боярышника, шишек хмеля) на эмоциональное состояние животных и сохранность физической работоспособности. Для оценки физической работоспособности лабораторных животных использовался стандартный плавательный нагрузочный тест (тест вынужденного плавания с грузом 7,5% от массы тела), для оценки сохранности физической работоспособности – тест удержания животных на скользком вертикальном стержне, для оценки спонтанного поведения и эмоционального состояния животных использовался тест «Открытое поле» [3].

Второй этап работы (разработка рецептур и технологические исследования) осуществлялся на базе технологической лаборатории ООО «ВКБ-Спорт» при участии специалистов Секции междисциплинарных проблем науки и образования РАЕН (Санкт-Петербург).

Третий этап работы проводился с привлечением 30-ти спортсменов-тхеквондистов (клуб «Комета», Санкт-Петербург, главный тренер – И. Пак). Все привлеченные к исследованиям спортсмены не имели ограничений по состоянию здоровья к занятиям спортом. Возраст спортсменов: 17-26 лет. Уровень спортивного мастерства: 7 мастеров спорта, 23 – кандидаты в мастера спорта. Тренировки проводились 5 дней в неделю, из них 7 человек тренировались 1 раз в день вечером, а 23 спортсмена в период исследования находились на режиме тренировок 2 раза в день (утром и вечером).

После фонового исследования особенностей показателей физической работоспособности и функционального состояния спортсмены были случайным образом рандомизированы на опытную (20 человек, из них 13 мужчин и 7 женщин) и контрольную (10 человек, из них 5 мужчин и 5 женщин) группы. Спортсмены опытной группы на протяжении 28-ми дней принимали разработанный комплекс функционального спортивного питания, спортсмены контрольной группы – «контрольный комплекс спортивного питания» (смесь рисовой и гречневой муки, лактозы, подсластителя сукралозы и мультифруктового сока) на фоне тренировочного процесса. На 14-й и 28-й день приема осуществлялось повторное тестирование показателей физической работоспособности и функционального состояния.

В состав используемых методик были включены методики оценки физической работоспособности, операторской деятельности, функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, субъективной самооценки со-

стояния. Кроме того, в начале, середине и конце тренировочного цикла тренерский состав совместно с инструкторами-методистами проводили экспертную оценку готовности спортсмена к соревнованиям по стандартной 10-бальной шкале. Для оценки общей физической выносливости и реакции кардиореспираторной системы на нагрузку использовался тест УКФУ (унифицированный комплекс физических упражнений), широко используемый в военной медицине [8]. Он представляет собой последовательное выполнение 30-секундных блоков нагрузочных упражнений (отжимания, наклоны, приседания, прыжки с поворотом на 360°, упражнения на мышцы брюшного пресса) с подсчетом количества выполненных упражнений в каждом блоке. Интервал отдыха между блоками – 30 с. Перед началом выполнения теста и сразу после его завершения подсчитывается частота пульса за 15 с и регистрируется время задержки дыхания на вдохе и выдохе. Состояние общей физической выносливости оценивается по сумме набранных в нагрузочных блоках движений. Реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку оценивается по пульсовому индексу нагрузки (прирост ЧСС на нагрузку в процентах к исходному уровню). Реакция дыхательной системы на нагрузку оценивается по респираторному индексу нагрузки (сумма времени задержки дыхания после нагрузки, выраженная в процентах к сумме времени задержки дыхания до нагрузки). О состоянии функционального кислородного резерва организма судили по времени задержки дыхания после нагрузки.

Для оценки функционального состояния ЦНС использовалась методика ис-

следования частотного распределения латентного периода простых зрительно-моторных реакций в серии из 50-ти предъявлений [2]. На основании полученных ответов строилась вариационная кривая и рассчитывались следующие показатели: среднее значение, среднеквадратичное отклонение, функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР) и уровень функциональных возможностей (УФВ) [10].

Оценка субъективного состояния спортсменов проводилась на основе анализа следующих опросников: анкета самооценки состояния, в которой по принципу семантического дифференциала отражались признаки активности, психологической комфортности, эмоциональной устойчивости и мотивации к деятельности, а также субъективной оценки спортсменом степени своей готовности к соревнованиям (10-балльная шкала); анкета соматических жалоб, характеризующих различную степень нарушения церебральных, кардиореспираторных и других функций.

В последние годы для исследования особенностей вегетативной регуляции у спортсменов стали активно применяться различные методы математического анализа variability ритма сердца [5, 6, 9]. Исследование выполнялось на приборе «Полиспектр» («Нейрософт», Иваново) по стандартному алгоритму анализа ритмограмм при 5-минутной записи ЭКГ, спектральному анализу ритма сердца, а также скатерграмме, позволяющей оценивать резервы регуляции ритма сердца. Методика контурного анализа сердечных комплексов позволяла выявлять клинически значимые отклонения ЭКГ-комплексов, в т.ч. нарушения ритма сердца по типу экстрасистол.

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики. Достоверность отличий от контроля оценивалась по F-критерию однофакторного дисперсионного анализа (приложение «Пакет анализа» к процессору таблиц Microsoft Excel 2010).

### Результаты и их обсуждение

Проведенные экспериментальные исследования на лабораторных животных в тестах физической работоспособности (тест вынужденного плавания с грузом) и поведенческой активности (тест «Открытое поле») позволили определить оптимальные разовые дозы экстрактов адаптогенных растений и их эффективные комбинации.

Установлено, что одиночные растительные адаптогены способны в оптимальных дозах повысить выполняемую физическую работу до отказа на 45-60%. Эффективной дозой при этом для экстракта лимонника будет 30 мг/кг, для экстракта родиолы – 3 мг/кг, для экстракта элеутерококка – 10 мг/кг, для экстракта женьшеня – 5 мг/кг (рис. 1).

При совместном применении двух адаптогенных компонентов в оптимальных дозах были выявлены комбинации, характеризующиеся супрааддитивным действием. Наиболее эффективными при этом были комбинации на основе экстракта лимонника: лимонник 20 мг/кг + родиола 2 мг/кг, лимонник 20 мг/кг + элеутерококк 10 мг/кг, лимонник 20 мг/кг + аралия 6 мг/кг, а также комплекс родиолы 2 мг/кг + элеутерококк 10 мг/кг.

При проверке влияния отобранных препаратов и рецептур в тесте «Открытое поле» было выявлено, что комбинация родиолы с лимонником прояв-



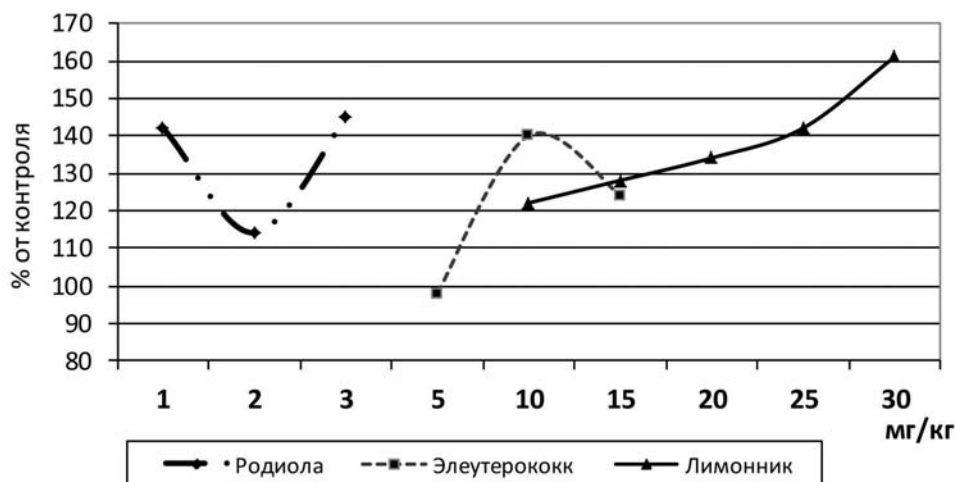


Рис. 1. Кривые «доза-эффект» для однократного введения экстрактов родиолы, элеутерококка, лимонника.

ляет некоторые негативные влияния на поведенческую активность животных, в частности – повышает уровень эмоциональной лабильности животных. Остальные разработанные комбинации и адаптогенные экстракты в монокомпонентном режиме не имели негативного влияния на поведение животных.

Исходя из этого, для включения в состав разрабатываемого спортивного предтренировочного комплекса были отобраны комбинации лимонника с элеутерококком, родиолы с элеутерококком, родиола, женьшень. Разовая доза такого спортивного энерготоника должна содержать 200-250 мг экстракта лимонника + 100-130 мг экстракта элеутерококка, или 100-130 мг экстракта элеутерококка + 20-25 мг экстракта родиолы, или 30-35 мг экстракта родиолы, или 50-60 мг экстракта женьшеня.

Проведенные экспериментальные исследования сравнительной эффективности экстрактов растений с седативным и вегетостабилизирующим действием (экстракты шишек хмеля, корней с кор-

невищами валерианы, травы пустырника и плодов боярышника) показали, что как сами экстракты, так и их комбинации оказывают разностороннее действие на поведенческую активность животных. Наиболее отчетливое противострессовое действие проявили два препарата: сочетание экстрактов валерианы и боярышника по 10 мг/кг каждый, и экстракт боярышника в дозе 50 мг/кг. Основным достоинством бинарной рецептуры валерианы и боярышника является выраженное влияние на показатель психологической комфортности животных при умеренном снижении их эмоциональной лабильности и сохранении показателей физической работоспособности на уровне интактных животных. Основным достоинством высокой дозы (50 мг/кг) экстракта боярышника является его некоторое «растормаживающее» действие (умеренное повышение общей двигательной активности и агрессивности) в сочетании с умеренным позитивным влиянием на показатель эмоциональной лабильности (его снижение).

Для экстракта хмеля (50 мг/кг) и экстракта боярышника (10 и 25 мг/кг) в ходе исследования были выявлены отдельные умеренные по выраженности и с оцениваемой достоверностью на уровне статистических тенденций негативные признаки (снижение поисковой активности и уровня агрессивности), что снижало интегральную оценку положительных эффектов этих растительных экстрактов. Однако при использовании указанных экстрактов в составе релакс-комплекса эти изменения должны оцениваться как позитивные. Наиболее выраженное релаксирующее действие было характерно для трехкомпонентных рецептов, содержащих экстракты в минимальной тестовой дозе 10 мг/кг (хмель, валериана, пустырник; хмель, пустырник,

боярышник; валериана, пустырник, боярышник).

В результате анализа необходимых базовых и эргогенных компонентов, с учетом особенностей тренировочного процесса, было принято решение разрабатываемый мультикомпонентный комплекс специализированного спортивного питания для единоборцев «Атака» представить в виде трех модулей – базового, предтренировочного и релаксирующего. В дни тренировок спортсмены в утренние часы принимали базовый модуль, за 1 ч до тренировок – предтренировочный, за 1 ч до сна – релаксирующий модуль. В дни отдыха осуществлялся прием базового и релаксирующего модулей.

Распределение нутриентов и биологически активных компонентов по модулям отражено в табл. 1.

Таблица 1

**Распределение компонентов спортивного питания по модулям мультикомпонентного комплекса «Атака»**

Компоненты	Базовый модуль	Предтренировочный модуль	Релаксирующий модуль
Источники белка	Концентрат сывороточного белка, яичный белок	Концентрат сывороточного белка, белок зародышей пшеницы	Концентрат сывороточного белка, белок амаранта, казеин мицеллярный
Источники углеводов	Мальтодекстрин, глюкоза, фруктоза	Мальтодекстрин, глюкоза, фруктоза	Мальтодекстрин, фруктоза
Источники жиров	Лецитин	Лецитин	Лецитин
Оптимизаторы метаболизма		Сок зародышей пшеницы сухой, сок калины сухой	Сок зародышей пшеницы сухой, витаминный премикс
Креатин	Креатина моногидрат	Креатина моногидрат	Креатина моногидрат
Тонизирующие и адаптогенные компоненты	Экстракты сухие лимонника, родиолы	Экстракты сухие гуараны, женьшеня, элеутерококка	
Нейрогормонизирующие компоненты	Экстракт сухой боярышника	Экстракт сухой боярышника	Глицин, экстракты сухие боярышника, пустырника, шишек хмеля, мяты, Melissa
Источники витаминов и микроэлементов	Сухие соки клюквы, рябины, малины, гибискуса, клубники	Сухие соки малины, гибискуса, аронии, клубники	Сухие соки клюквы, малины, аронии, черники

Пищевая ценность разработанного мультикомпонентного комплекса – высокая и характеризуется содержанием в суточной дозе (100 г) белков 40,4 г, жиров – 5 г, углеводов – 31,9 г, пищевых волокон – 10 г, калорий – 384,2 ккал. Содержание аминокислот с разветвленной цепью – не менее 7,8 г, креатина – 6 г. Витаминный премикс является дополнительным источником витаминов группы В, доводя их содержание до оптимального для спортсменов уровня. В составе растительных источников присутствуют достаточные дозы микроэлементов цинка, меди, йода, железа, марганца, а также минеральных веществ (кальций, натрий, магний, фосфор).

Результаты обследования спортсменов-тхеквондистов представлены в

табл. 2-4. Анализ табл. 2 и 3 показывает, что применение индивидуально подобранного спортивного питания на фоне тренировочного процесса способствует более заметному росту общей физической выносливости спортсменов и оптимизации реакции респираторной системы на физическую нагрузку. У женщин степень позитивного влияния на функциональные системы организма более выражена, чем у мужчин, и проявляется также в дополнительном снижении реакции пульса на нагрузку при выполнении теста УКФУ.

В табл. 3 представлены результаты оценки состояния ЦНС спортсменов (обработка серии из 50-ти стимулов простой зрительно-моторной реакции).

Таблица 2

Влияние приема спортивного питания на показатели теста УКФУ

Показатель	Исходные значения	Контроль (28 дней)	Специализированное спортивное питание	
			14 дней	28 дней
ЧСС до нагрузки, уд/мин	66±3	68±5	68±4	66±4
Задержка дыхания на вдохе до нагрузки, с	79±6	76±5	79±6	81±5
Задержка дыхания на выдохе до нагрузки, с	48±5	50±6	51±5	54±5
Общая физическая выносливость, баллы	112,5±2,8	114,3±2,6	116,7±2,7	122,5±2,5**
Пульсовой индекс нагрузки, отн. ед.	103,3±11,0	102,9±10,7	101,1±10,1	98,3±9,5
Респираторный индекс нагрузки, отн. ед.	42,3±3,9	44,5±3,7	47,1±3,1	52,6±3,2*

Примечание: \* и \*\* – отличия от исходного уровня достоверны при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно.

Таблица 3

Динамика показателей функционального состояния ЦНС спортсменов-тхеквондистов

Показатель	Исходные значения	Контроль	Специализированное спортивное питание	
			14 дней	28 дней
Латентный период ПЗМР, мс	197±4	196±5	194±5	192±4
Функциональный уровень системы, баллы	4,7±0,4	4,8±0,4	5,1±0,3	5,2±0,4
Устойчивость реакций, баллы	2,0±0,2	2,0±0,1	2,1±0,2	2,1±0,2
Уровень функциональных возможностей, баллы	3,6±0,7	3,8±0,6	4,1±0,4	4,4±0,5

Исходя из критериев оценки этих параметров [10], можно констатировать, что у спортсменов-тхеквондистов определяется оптимальное функциональное состояние ЦНС. Обращает на себя внимание слабая динамика к росту этих показателей в пределах оптимального диапазона.

Динамика субъективных оценок своего состояния (10-бальная шкала), выявленных при обработке заполненных спортсменами-тхеквондистами специальной анкеты, представлена в табл. 4.

Анализ табл. 4 позволяет предположить, что специализированное функциональное спортивное питание обеспечивает поддержание высоких показателей самочувствия спортсменов, повышает их готовность к тренировочному процессу и соревнованиям.

Компьютерный анализ вариабельности ритма сердца позволил получить данные, характеризующие состояние восстановления после предыдущей тренировки, особенности реагирования функциональных регуляторных систем организма на физическую нагрузку, особенности регуляции процес-

сов восстановления после физической нагрузки. Полученные данные позволяют оценить функциональные резервы организма спортсменов и избежать состояния перетренированности.

Основными анализируемыми показателями были:

- Средняя частота сердечных сокращений в условиях относительного покоя и после нагрузки. Отношение значения показателя после нагрузки к исходному значению отражает реакцию сердечно-сосудистой системы на нагрузку, а динамика мгновенных значений ЧСС по ритмограмме – особенности механизмов восстановления после нагрузки.

- Общая спектральная мощность (TP), характеризующая доступный диапазон регулирования ритма сердца, степень ненапряженности сердечно-сосудистой системы. Значения показателя, зарегистрированные в состоянии относительного покоя перед тренировкой, позволяют оценить полноту восстановления после предыдущей тренировки, зарегистрированные после нагрузки – функциональный резерв организма, а отношение показателя после нагрузки

Таблица 4

Динамика показателей субъективного состояния спортсменов-тхеквондистов

Показатель	Исходные значения	Контроль (28 дней)	Специализированное спортивное питание	
			14 дней	28 дней
Самочувствие, баллы	8,7±0,8	8,8±0,7	8,8±0,6	8,9±0,7
Активность, баллы	8,1±0,4	8,3±0,5	8,5±0,5	8,6±0,4
Настроение, баллы	8,8±0,6	8,8±0,5	8,8±0,5	8,9±0,6
Желание тренироваться, баллы	8,5±0,4	8,8±0,3	8,9±0,4	9,0±0,3
Готовность к соревнованиям, баллы	8,1±0,3	8,3±0,3	8,4±0,4	8,8±0,3*

Примечание: \* – отличия от исходного уровня достоверны при  $p < 0,05$ .

к показателю в состоянии покоя – реакцию регуляторных систем на нагрузку, степень ее экстремальности.

- Площадь облака рассеивания RR-интервалов на скаттерграмме (S), характеризующая напряженность механизмов регуляции (обратная связь – чем больше S, тем меньше напряженность механизмов регуляции).

- Эллиптический коэффициент (ЭК) – отношение малого диаметра эллипса скаттерграммы к большому, отражает остаточные резервы регуляторных систем организма.

- Симпатический коэффициент (LF/HF), отражающий степень превалирования симпатических влияний над парасимпатическими.

- Спектральные мощности в диапазонах ULF, VLF, LF и HF спектрограммы ритма сердца, характеризующие влияние диэнцефальных эрготропных структур мозга, эндокринных механиз-

мов, симпатических постганглионарных структур и парасимпатической нервной системы соответственно.

В целях дальнейшего анализа исследуемые показатели ранжировались, анализировались частотные характеристики их распределения в группе спортсменов, переводились в баллы по пятибальной шкале. Для однородных показателей, отражающих близкие качественные характеристики (например, TP, S, ЭК в состоянии покоя характеризуют полноту восстановления после предыдущей тренировки), балльные показатели усреднялись, что позволяло давать интегральную качественную характеристику спортсменов.

Полученные диапазоны балльных оценок показателей компьютерного анализа ритма сердца представлены в табл. 5. Для оценки перестройки вкладов различных уровней регуляции сердечного ритма в ответ на нагрузку используется

Таблица 5

**Диапазоны значений балльных оценок анализируемых показателей  
вариабельности ритма сердца**

Показатель	Условия	Баллы				
		1	2	3	4	5
ЧСС средн.	реакция на нагрузку	<110	110-118	119-122	123-130	>130
TP	покой	<1000	1000-2500	2500-5000	5000-7500	>7500
TP	нагрузка	<250	250-400	400-700	700-1500	>1500
TP	реакция на нагрузку	<0,10	0,10-0,15	0,15-0,30	0,30-0,60	>0,60
S	покой	<3000	3000-6000	6000-10000	10000-20000	>20000
S	нагрузка	<350	350-500	500-1000	1000-1500	>1500
ЭК	покой	<0,4	0,4-0,5	0,5-0,6	0,6-0,7	>0,7
ЭК	нагрузка	<0,05	0,06-0,10	0,11-0,19	0,20-0,40	>0,40
ЭК	реакция на нагрузку	<0,05	0,06-0,08	0,09-0,15	0,16-0,20	>0,20

Таблица 6

Схема оценки реакции уровней регуляции ритма сердца по динамике спектральной мощности отдельных частотных диапазонов

Показатель	Интерпретация диапазона				
	Выраженное снижение	Умеренное снижение	Слабое снижение	Сохранение	Активация
HF	-40 и менее	-39...-15	-14...-5	-5...+5	+5 и более
LF	-20 и менее	-19...-10	-9...-5	-5...+5	+5 и более
	Угнетение	Сохранение	Умеренная активация	Выраженная активация	Избыточная активация
VLF	-5 и менее	-5...+5	+6...+15	+15...+25	+25 и более
	Сохранение	Слабая активация	Умеренная активация	Выраженная активация	Избыточная активация
ULF	-5...+5	+6...+15	+16...+30	+31...+50	+50 и более

тот же подход (ранжирование, оценка характера частотного распределения, определение границ интервалов). Он отражен в табл. 6.

Влияние 4-недельного цикла приема специализированного функционального спортивного питания проявлялось в оптимизации процессов восстановления после предшествующих нагрузок. Так, выявлено перераспределение спортсменов между группами функционального

состояния регуляторных систем (рис. 2) со снижением доли низкоуровневых (плохое и ниже среднего) функциональных состояний с 40 до 15%, и повышением доли высокоуровневых (оптимальное, хорошее) – с 40 до 55%. В соответствии с правилами оценки сдвигов в интервальных диапазонах такое изменение структуры групп функциональных состояний является статистически достоверным ( $p=0,03$ ).

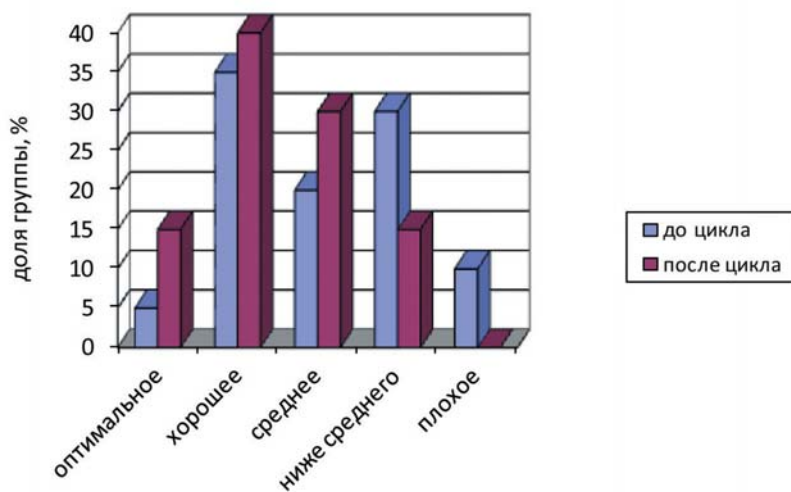


Рис. 2. Распределение спортсменов по группам функционального состояния, определяемого по показателям компьютерного анализа ЭКГ.

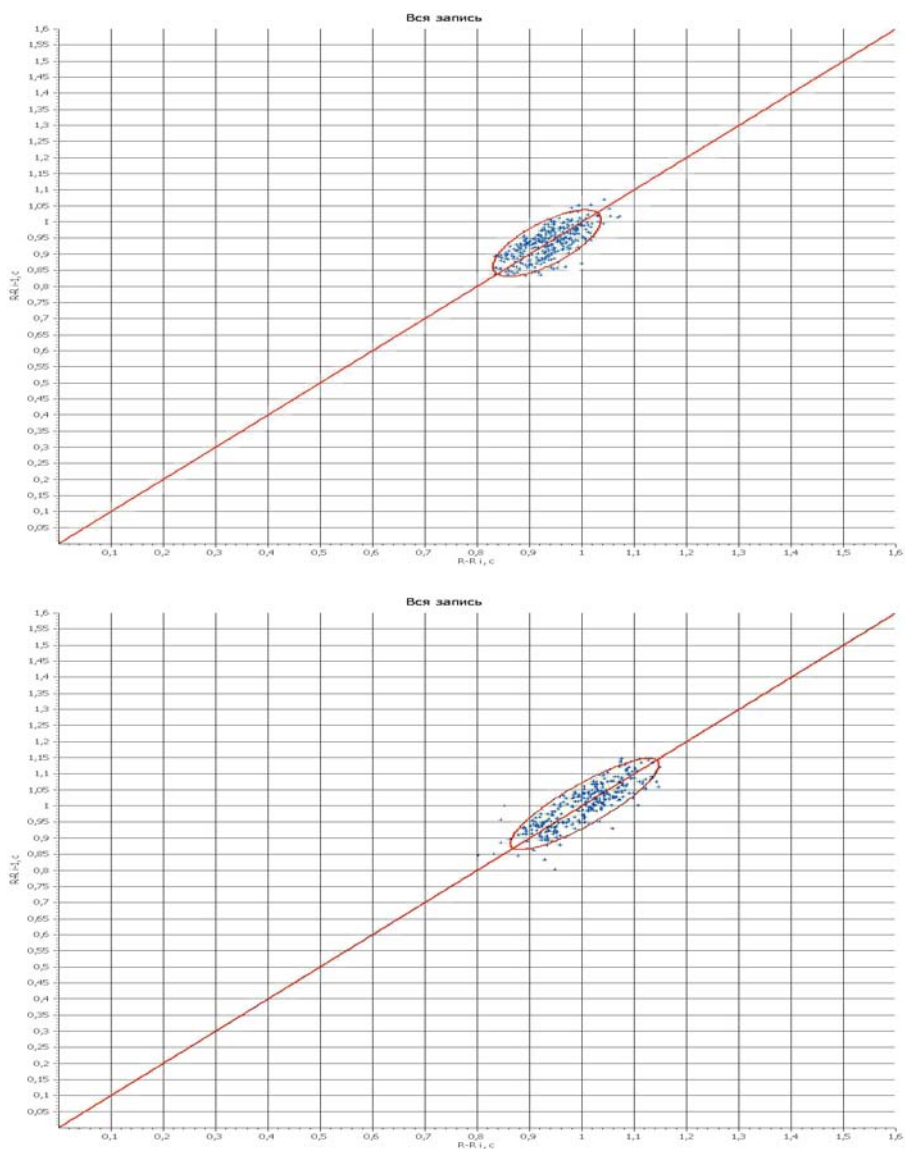


Рис. 3. Скаттерграмма спортсмена РВП (S – площадь эллипсоида рассеивания, отражающая резервы системы регуляции): А – до цикла в покое; Б – после цикла в покое.

Формирование более оптимального функционального состояния организма спортсменов подтверждается также и перестройкой структуры вкладов уровней регуляции работы сердца (спектральный анализ) и характером

скаттерграммы (пример – рис. 4). При оценке эффектов индивидуального спортивного питания все спортсмены отметили появление запаса сил и более быстрое и полное восстановление после нагрузок.

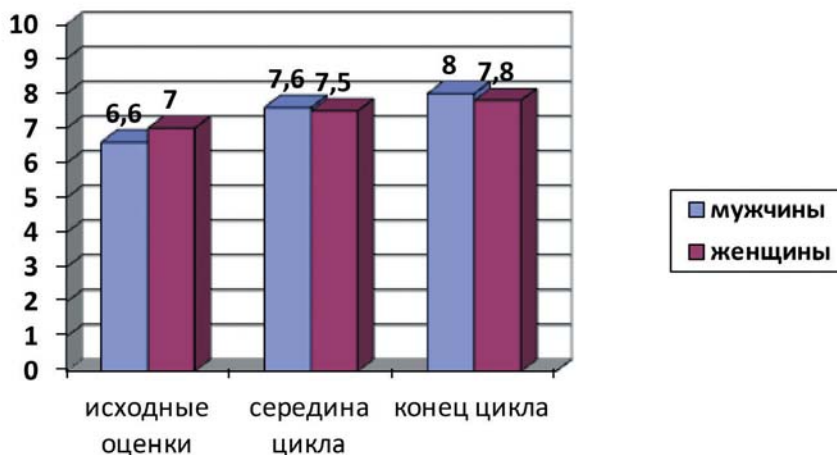


Рис. 4. Экспертные оценки готовности спортсменов-тхеквондистов к соревнованиям.

Динамика экспертных оценок (тренеров) степени готовности спортсменов-тхеквондистов к соревнованиям представлена на рис. 4.

В ходе проходившего контрольного соревнования национального уровня из участников пилотной группы спортсменов два спортсмена в своих весовых категориях заняли 1-е место, два спортсмена – 2-е место, четыре спортсмена – 3-е место. Это – лучший их результат на соревнованиях такого уровня.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что разработанный с учетом метаболических потребностей единоборств и особенностей тренировочного процесса мультикомпонентный комплекс «Атака», состоящий из базового, предтранировочного и релаксирующего модулей, обеспечивает статистически достоверное повышение в 4-недельном цикле применения на фоне тренировок рост показателей физической выносливости и функциональных резервов спортсменов-тхеквондистов, что со-

провождается повышением экспертных оценок степени готовности спортсменов к соревнованиям – как в подгруппе спортсменов-мужчин (с 6,8 до 8-ми баллов), так и спортсменов-женщин (с 7-ми до 7,8 баллов).

Использование в составе специализированных продуктов спортивного питания релаксационного модуля, содержащего экстракты лекарственных растений с седативным действием, не сопровождается какими-либо негативными влияниями на функциональное состояние ЦНС спортсменов.

### Список литературы

1. *Артемова Н.К., Липатникова М.А., Степуренко В.В.* Биохимические аспекты коррекции питания борцов // Теория и практика физ. культуры. 2004. № 8. С. 40-42.
2. *Захаров А.В., Мороз М.П., Перельгин В.В.* Оценка работоспособности операторов с помощью статистических характеристик простой зрительно-моторной реакции // Воен.-мед. журнал. 1988. С. 53-56.
3. *Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б.* Очерки спортивной фармакологии. Т.1. Векторы экстраполяции. - М., СПб.: Айсинг. 2013. 288 с.



4. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Люблинский С.Л. Очерки спортивной фармакологии. Т.4. Векторы энергообеспечения / под ред. Н.Н. Каркищенко и В.В. Уйбы. - М., СПб: Айсинг. 2014. 296 с.
5. Козлов А.А., Поварецкова Ю.А. Активность механизмов автономной регуляции сердечного ритма как критерий спортивной успешности // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. № 2. С. 35-39.
6. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коваленко И.Ю., Давыденко В.Ю. Вариабельность ритма сердца: Представления о механизмах // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 1. С. 130-143.
7. Новиков В.С., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Функциональное питание спортсменов: принципы инновационного конструирования // Вестник образования и развития науки РАЕН. 2016. Т. 20. № 4. С. 5-15.
8. Первоначальная психологическая оценка допризывников. - Л., 1988. 146 с.
9. Разинкин С.М., Самойлов А.С., Фомкин П.А., Петрова В.В., Артамонова И.А., Крынцилов А.И., Семенов Ю.Н., Кленков Р.Н. Оценка показателей variability сердечного ритма у спортсменов циклических видов спорта // Спортивная медицина: наука и практика. 2015. № 4. С. 46-55.
10. Ржепецкая М.К. Степень снижения работоспособности специалистов операторного профиля // Физиология человека. 1995. Т. 21. № 4. С. 69-72.
11. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – М.: Профиль-2С. 2010. 358 с.
12. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.

## Functional sports nutrition for martial athletes: design and performance criteria

E.B. Shustov, V.S. Novikov, I.A. Berzin, A.E. Kim, V.Ts. Bolotova

Submitted by the whole specialized multicomponent complex of sports nutrition for martial athletes consists of three modules - basic, pre-workout and relaxing. In preclinical studies examined particular influences on the workability and emotional well-being of laboratory animals of several herbal tonic and sedative drugs, which allowed them to justify the inclusion of functional food in optimal doses. Approbation of the developed complex in placebo-controlled study on athletes-taekwondoists showed that 4 weeks of acceptance of functional food against the backdrop of the training process is accompanied by more intense (compared with controls) increase physical performance and functional reserves. While there is optimization of processes of regulation of autonomic functions and processes of recovery. Use relaxing module functional food does not have any negative influences on the functional state of the central nervous system of the athletes.

**Key words:** sports nutrition, martial arts, physical working capacity, functional reserves, adaptogens, herbal sedative, Central nervous system, heart rate variability.



## Модель силовых нагрузок у мышей

С.В. Радько, М.В. Краснова, С.В. Оковитый

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация: Радько Степан Владимирович, [stepan.radko@pharminnotech.com](mailto:stepan.radko@pharminnotech.com)

Целью настоящего исследования явилась разработка модели, позволяющей имитировать силовые нагрузки у мышей. Критерием оценки был выбран показатель силы хвата передних конечностей. Было проведено сравнение двух имитационных режимов многоподходных тренировок с собственным весом. В результате исследования установлено, что использованные режимы тренировок достоверно (на 14%) повышают силу хвата передних конечностей лабораторных мышей и приводят к увеличению количества повторов в подходах более чем в два раза. Наиболее оптимальным и эффективным признан режим тренировок три раза в неделю.

**Ключевые слова:** моделирование, силовые нагрузки, сила хвата.

### Введение

При выполнении упражнений с отягощением движения можно разделить на динамические и статические. Статические упражнения характеризуются удержанием неподвижно рабочего веса с помощью тренируемой группы мышц. Динамические движения, в свою очередь, делятся на позитивные и негативные повторения. Позитивные повторения осуществляются с помощью тренируемой группы мышц путем ее сокращения при наличии дополнительного отягощения. Негативные повторения выполняются с весом, при котором мышечного усилия недостаточно ни для динамического сокращения, ни для удержания его статически, но вес подобран таким образом, чтобы движение, обратное динамическому, было

плавным и не травмировало спортсмена. Принято считать, что человек может удерживать больший вес статически, нежели при динамическом движении. Во время негативных повторений с весом, который человек уже не может удержать даже статически, развивается наиболее сильное мышечное усилие.

Частота тренировок на протяжении недели зависит от поставленных целей. Тренировки три раза в неделю используются в силовых видах спорта, где нагрузка (т.е. увеличение рабочего веса) прогрессирует каждую неделю, и максимальный рабочий вес является конечной целью. Тренировки и три, и пять дней в неделю находят применение в упражнениях с собственным весом, где основной задачей является увеличение количества повторений.

Имитация данного процесса была положена в основу предлагаемых тренировочных режимов у животных. Были использованы именно негативные повторения, т.к. они, во-первых, являются одним из вариантов тренировок в силовых видах спорта, и, во-вторых, при этом используется естественное желание животного не утрачивать опору, т.к. вынудить его выполнять динамическую работу с весом представляется трудновыполнимым.

**Цель** настоящего исследования – разработка модели, позволяющей имитировать силовые нагрузки у мышей.

### Материалы и методы

Исследования проведены на мышцах-самцах линии C57BL/6 массой 22-24 г. Животные содержались по 10 особей в клетке в стандартных условиях вивария при температуре воздуха 18-22°C и относительной влажности воздуха 50-65%. В ходе эксперимента обеспечивался свободный доступ к воде; корм для животных выдавался из расчета 5 г/сут на 30 г массы животного.

Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Мыши были разделены на три группы. Группы 1 и 2 выполняли «негативные повторения» для передних лап. Животному давали ухватиться за участок закрепленной проволоки динамометра и плавно, в сопротивление естественному движению – желанию подтянуть себя к проволоке, оттягивали до выпрямления

лап, но так, чтобы животное не разжимало лап. Затем усилие уменьшали (но не бросали резко и не снижали совсем), давая животному подтянуть себя обратно. Повторы делали до тех пор, пока экспериментатор не ощущал отсутствия у животного силы притягивать себя к проволоке, после чего мыши давалась 1 мин отдыха и подход повторялся. Всего выполнялось три подхода. Первая группа делала их пять дней подряд каждую неделю в течение трех недель, вторая – через день. Контрольная группа не выполняла никаких тренировок.

До и после начала тренировочного цикла измерялась сила хвата передних конечностей с помощью динамометра (Bioseb grip strength meter, model: BIO-GS3, Франция). Суммарное количество повторений в каждой группе оценивали исходно, а также после первой, второй и третьей недели тренировок.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, оценивали значимость различий при нормальном распределении количественных признаков с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок). Статистическую значимость изменений показателей в динамике у животных одной и той же группы оценивали с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде средней арифметической (M) ± стандартное отклонение (SD). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

### Результаты и их обсуждение

В ходе апробации тренировочных режимов было установлено, что, в отличие от контрольной группы, где какая-либо динамика отсутствовала, в группах 1 и 2, выполнявших негативные повторения, сила хвата достоверно выросла по сравнению с исходным уровнем в 1,15

и в 1,14 раза соответственно; по сравнению с контролем – в 1,2 и 1,18 раза соответственно (табл., рис. 1).

Замер общего количества «негативных повторений» для групп 1 и 2 показал их достоверное увеличение относительно исходного результата в 2,28 и в 2,13 раза соответственно (рис. 2).

Таблица

Влияние различных тренировочных режимов на силу хвата

Группа	Сила хвата, ньютоны (Н)	
	исходно	после тренировок
Контроль	32,00±0,70	31,60±1,14
Группа 1	33,13±2,99	38,0±4,43 <sup>1,2</sup>
Группа 2	32,75±3,37	37,38±4,37 <sup>1,2</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – достоверные отличия от соответствующего исходного показателя ( $p < 0,05$ );  
<sup>2</sup> – достоверные отличия от соответствующего показателя контрольной группы ( $p < 0,005$ ).

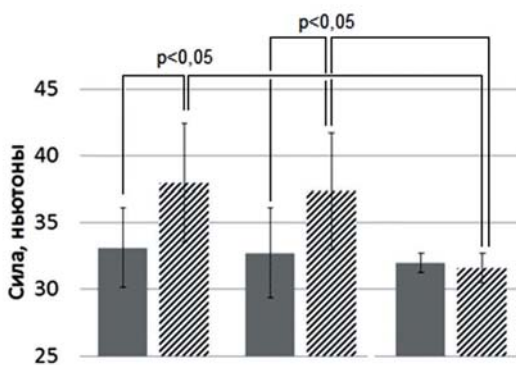


Рис. 1. Влияние различных тренировочных режимов на силу хвата.

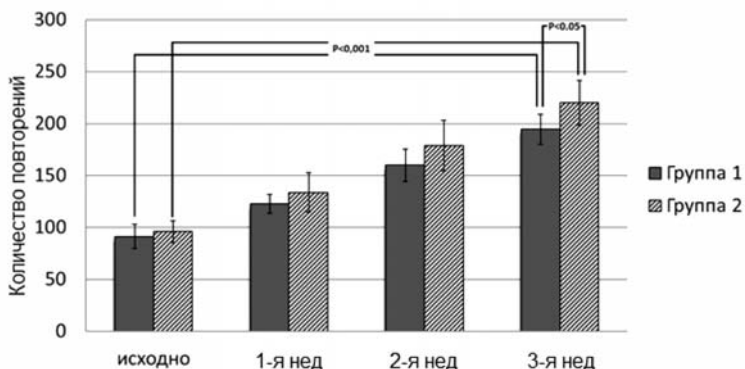


Рис. 2. Суммарное количество повторений в группах 1 и 2.

В контрольной группе данный показатель достоверно не изменился, оставшись практически на прежнем уровне.

Очевидно, отсутствие различий между тренировочными режимами, заданными в группах 1 и 2, обусловлено тем, что животные не могут выполнять работу до отказа, преодолевая болевые ощущения. Таким образом, нагрузка не была критичной, и модель имитирует работу с собственным весом. Следует отметить, что количество повторений упражнений у людей также возрастает как в случае тренировок пять раз в неделю, так и при занятиях через день [1].

Другим объяснением может быть то, что в подтягиваниях (взяты в качестве примера, как наиболее сходный по биомеханике движения и работы с собственным весом) у людей одним из лимитирующих факторов является сила хвата [2, 3]. Для её увеличения после достижения определенного предела требуются специальные тренировки. Возможно, обе группы достигли своего предела в этом показателе, и его дальнейшее увеличение с помощью использованной методики является затруднительным.

## Выводы

1. Изученные тренировочные режимы пять раз в неделю или через день (три раза в неделю) имитируют многоподходные тренировки с собственным весом, позволяя одинаково увеличить силовые показатели передних конечностей у животных.

2. По влиянию на число повторений при тренировке режим с нагрузками три раза в неделю оказался более эффективным, чем при тренировках пять раз в неделю.

3. Учитывая меньшую трудоемкость и несколько большую эффективность, предпочтительным является режим тренировок через день в течение трех недель.

## Список литературы

1. Антонов А.В. Основы силового тренинга. – М.: Ironworld. 2015. 169 с.
2. Власенко П.С., Байковский Ю.В. Количественное определение специфической изометрической силы мышц сгибателей пальцев и ее взаимосвязь с проявлением силовых способностей при занятии скалолазанием // Спортивная физиология. Теория и практика. 2013. № 3. С. 46-49.
3. Watts P.B. Physiology of difficult rock climbing // Eur. J. of Applied physiology. 2004. No. 4. Vol. 9. P. 361-372.

## The model of strength training in mice

S.V. Radko, M.V. Krasnova, S.V. Okovitiy

The aim of the study was to develop a model allowing simulating the strength training in mice. The grip strength index of forelimbs was chosen as criteria of assessing. Two models with a body weight exercise were compared. The study found that used training modes allowed significantly (14%) increase the grip strength index of forelimbs of laboratory mice and lead to an increase in the number of repeats in the approaches in more than 2 times. The most optimal and effective training regime recognized three times a week.

**Key words:** modeling, strength training, grip strength.



## Влияние светового десинхроноза на продолжительность вынужденного плавания мышей

М.Н. Бобок, Л.А. Павлова, С.В. Козин

НИИ фармации ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Контактная информация: Бобок Максим Николаевич, [maximbobok@outlook.com](mailto:maximbobok@outlook.com)

Изучено влияние модельного десинхроноза на физическую выносливость экспериментальных животных. Световой десинхроноз у мышей моделировали при помощи непрерывного освещения лампами дневного света в течение 21-го дня. Уровень физической выносливости определяли по продолжительности вынужденного плавания мышей с грузом. Световой десинхроноз вызывал снижение физической выносливости. Возвращение к нормальному режиму освещения приводило к восстановлению показателя продолжительности плавания через 14 суток. Предложено проводить оценку десинхроноз-индуцированных нарушений по показателю физической выносливости.

**Ключевые слова:** световой десинхроноз, физическая выносливость, вынужденное плавание, лабораторные мыши.

### Введение

Общее функциональное состояние и работоспособность человека находятся в непосредственной зависимости от слаженности циркадианных ритмов, устойчивости их фазовой архитектоники и согласованности с внешними циклическими явлениями, т.е. оптимальным уровнем биоритмической адаптации [2]. При рассогласовании внешних регуляторов биологических ритмов с внутренними возникает острый десинхроноз (от греч. *synchronismos* – совпадение по времени, одновременность) – болезненное состояние, вызываемое десинхронизацией биологических ритмов и проявляющееся нарушением сна, аппетита, снижением работоспособности. Одним из самых заметных про-

явлений данного синдрома является снижение физической работоспособности, быстрое наступление утомления, сопровождающееся плохой реакцией и нарушенной психомоторной деятельностью (сниженная концентрация внимания, раздражительность и истощение с умеренной депрессией) [6]. В развитие синдрома также вовлечена эндокринная, антиоксидантная, вегетативная нервная, сердечно-сосудистая, иммунная системы и органы пищеварения [1, 3, 4, 9].

Изучение физической выносливости достаточно широко используется в экспериментальной практике для оценки тяжести поражения лабораторных животных различными патологическими воздействиями, поскольку является од-

ним из наиболее адекватных интегральных показателей здоровья [7, 8, 10-12].

Было изучено влияние светового десинхроноза на физическую выносливость мышей по показателю продолжительности вынужденного плавания с грузом.

**Цель** данной работы – изучить влияние светового десинхроноза на показатели выносливости животных и предложить использовать этот фактор для оценки тяжести десинхроноз-индуцированных нарушений.

### **Материалы и методы**

Эксперименты проведены на аутбредных мышах-самцах ( $n=40$ ) массой  $20\pm 1,9$  г (питомник «ООО КролИнфо»). До начала эксперимента все мыши находились в 14-дневном карантине в новых условиях среды. Животных содержали в клетках площадью  $1450\text{ см}^2$  (по 5 мышей в каждой) в условиях естественного светового режима (освещенность с 8:00 до 20:00), температуре  $22-25^\circ\text{C}$  и влажности 50-55%, при свободном доступе к воде и пище.

До начала исследования мыши были сгруппированы случайным образом в две группы по 20 животных в каждой: контрольная группа – животные, которых продолжали содержать с соблюдением стандартного светового режима; опытная группа – животные, при содержании которых был нарушен стандартный световой режим (моделирование светового десинхроноза).

Моделирование светового десинхроноза осуществляли по схеме непрерывного освещения лампами дневного света (Beurer TL40, Германия) в течение 21-го дня. Освещаемость клеток составляла  $1,51\text{ Lux}/\text{см}^2$ .

Оценку физической выносливости осуществляли по методике вынужденного плавания с грузом [5]: в 1-й день эксперимента (до начала нарушения светового режима); в 21-й день эксперимента (в последний день нарушения светового режима); в 35-й день эксперимента (через 14 дней после отмены нарушения светового режима).

При проведении теста экспериментальным животным после взвешивания к хвосту прикрепляли груз, равный 7,5% от массы тела, после чего каждое животное погружали в цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см с дистиллированной водой ( $24\pm 2^\circ\text{C}$ ). Секундомер включался в момент погружения животного в воду. Критерием прекращения плавания являлось погружение животного на дно цилиндра и отказ от всплытия. В этот момент животное быстро извлекали из воды и обсушивали сухим полотенцем.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакетов статистических программ Microsoft Excel и Statistica 10 и использованием t-критерия Стьюдента.

### **Результаты и их обсуждение**

Средняя продолжительность плавания до начала моделирования светового десинхроноза (в 1-й день эксперимента) для животных обеих групп составила  $14,51\pm 1,52$  мин. Этот показатель в дальнейшем назывался «продолжительностью предварительного плавания».

В результате исследования было выявлено, что после 21-дневного непрерывного освещения животных лампами дневного света продолжительность плавания мышей опытной группы была достоверно снижена до  $8,27\pm 1,34$  мин по сравнению с про-

должительностью предварительного плавания ( $p \leq 0,05$ ). При этом физическая выносливость у животных контрольной группы практически не изменялась: продолжительность плавания в 21-й день эксперимента составила  $14,91 \pm 1,41$  мин.

Через 14 дней после отмены беспрерывного освещения продолжительность плавания животных опытной группы увеличилась и составила  $13,34 \pm 1,39$  мин, что статистически достоверно свидетельствует о восстановлении физической выносливости животных. Полученный результат достоверно не отличался от такового в предварительном плавании ( $p > 0,05$ ). Физическая выносливость животных контрольной группы в этот период эксперимента практически не изменилась ни по сравнению с предварительным результатом, ни с полученным в 21-й день, и составила  $15,81 \pm 1,58$  мин (рис.).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что беспрерывное воздействие лампами

дневного света в течение 21-го дня негативно влияло на физическую выносливость. Через 14 дней после возвращения к нормальному световому режиму физическая выносливость практически полностью восстановилась.

### Выводы

1. Непрерывное освещение в течение 21 суток вызвало у подопытных мышей развитие десинхроноза, который проявился снижением продолжительности вынужденного плавания на 43% по сравнению с исходным значением.

2. Спустя 14 суток после отмены режима непрерывного освещения и содержания при стандартных условиях физическая выносливость подопытных мышей практически восстановилась до исходного уровня.

3. При интегральной оценке тяжести десинхроноз-индуцированных нарушений животных рекомендуется исследовать в т.ч. уровень их физической выносливости по продолжительности вынужденного плавания.

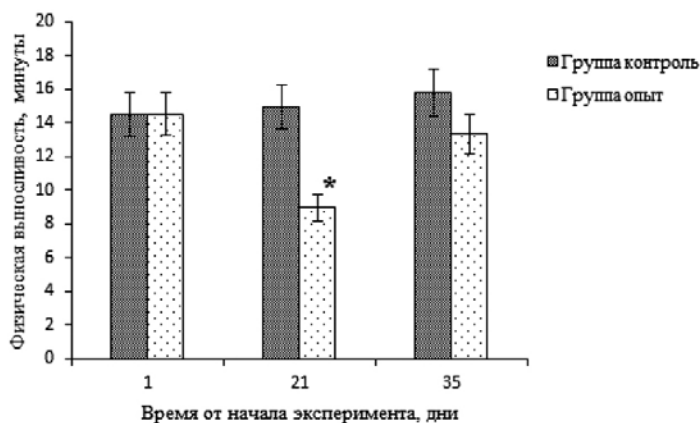


Рис. Продолжительность плавания мышей при моделировании светового десинхроноза (среднее и его 95% доверительный интервал).

Примечание: \* – достоверное отличие от показателей контрольной группы и результатов 1-го дня эксперимента ( $p \leq 0,05$ ).



### Список литературы

1. Бузунов Р.В., Царева Е.В. Джетлаг: новый термин - новые подходы // Русский медицинский журнал. 2013. № 16. С. 831-837.
2. Ежов С.Н., Кривошеков С.Г. Хронорезистентность, биоритмы и функциональные резервы организма в фазах десинхрониза при временной адаптации // Бюллетень СО РАМН. 2004. № 4. С. 77-83.
3. Жукова О.Б., Зайцев К.В., Степаненко Н.П., Гостюхина А.А., Гутор С.С., Вебер И.И., Нимирская Д.А., Межеричкий С.А., Абдулкина Н.Г. Влияние экспериментального десинхрониза на липидный обмен у крыс при ожирении // Вестн. Том. гос. ун-та. Биология. 2013. № 4. С. 145-151.
4. Застрожин М.С., Агарвал Р.К., Чибисов С.М. Десинхрониз как проявление нормы и патологии // Здоровье и образование в XXI веке. 2012. № 2. С. 51-54.
5. Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Деньгина С.Е., Станкова Н.В. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптационной активности некоторых лекарственных препаратов // Биомедицина. 2011. № 1. С. 72-74.
6. Кику П.Ф., Хотимченко М.Ю., Нагирная Л.Н. Проблемы трансмеридиональных перелетов // Экология человека. 2015. № 1. С. 15-20.
7. Козин С.В., Грачев С.В., Крендаль Ф.П., Елькин А.И., Левина Л.В. Экспериментальное обоснование лечебно-профилактического применения препаратов родиолы розовой при хронической интоксикации фосфорорганическими соединениями // Российский медицинский журнал. 2004. № 6. С. 34-37.
8. Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В. Сравнительная характеристика препаратов из группы фитоадаптогенов – женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой. - М.: ПРОФИЛЬ. 2007. 392 с.
9. Осиков М.В., Огнева О.И., Гизингер О.А., Федосов А.А. Этологический статус и когнитивная функция при экспериментальном десинхронизе в условиях светодиодного освещения // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-7. С. 1392-1396.
10. Печенкина И.Г., Козин С.В., Буланов Д.В. Гистоморфологическая оценка гепатопротекторного действия фитоадаптогенов при токсическом поражении печени мышей четыреххлористым углеродом на фоне интенсивной физической нагрузки // Вестник ВолГМУ. 2014. № 2. С. 78-81.
11. Рябков А.Н. Сравнительная экспериментальная оценка актопротекторного эффекта препаратов из биомасс клеточных культур полисициаса папоротниколистного и женьшеня в условиях плавательного теста // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2008. № 2. С. 108-114.
12. Чехани Н.Р., Павлова Л.А., Козин С.В., Теселкин Ю.О. Влияние природных полифенольных соединений на физическую выносливость и процессы восстановления у мышей // Вестник РГМУ. 2014. № 1. С. 61-64.

## The Effect of light desynchronization on the duration of forced swimming in mice

M.N. Bobok, L.A. Pavlova, S.V. Kozin

The effect of the model of light desynchronization on the physical endurance of the experimental animals was studied. The light desynchronization by continuous fluorescent lighting for 21 days was modeled. Level of physical endurance was determined by the swimming of laboratory animals. The light desynchronization caused reduction in physical endurance. Reversion of normal lighting was resulted to recovery. It is proposed to assess desynchronization-induced damage by physical endurance indicator.

**Key words:** light desynchronization, physical endurance, forced swimming, laboratory mice.

## Клинико-фармакологические аспекты изучения степени ассоциации между фармакокинетическими параметрами, клинической эффективностью амлодипина и генетическими особенностями пациентов с артериальной гипертензией I-II степени

Т.Е. Морозова<sup>1</sup>, Н.В. Ших<sup>1</sup>, Д.А. Сычѐв<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Контактная информация: д.м.н. Морозова Татьяна Евгеньевна, [temorozova@gmail.com](mailto:temorozova@gmail.com)

---

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и наличие большого количества современных лекарственных средств, проблема оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии остается актуальной. Самым назначаемым представителем антагонистов кальция дигидропиридинового ряда является амлодипин, для которого характерна прямая корреляционная связь между гипотензивным эффектом и плазменной концентрацией. Этапы фармакокинетики лекарств находятся под контролем соответствующих генов. Для оптимизации применения амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией I-II степени европеоидной расы актуальным является изучение ассоциации между фармакокинетическими параметрами, клинической эффективностью препарата и генетическими особенностями пациентов (полиморфизм гена MDR1, активность CYP3A4, активность CYP3A5).

**Ключевые слова:** фармакогенетика, артериальная гипертензия, цитохром P450, амлодипин, фармакодинамика, P-гликопротеин.

---

### Введение

**Актуальность вопросов оптимизации фармакотерапии и проблемы адекватного контроля артериального давления (АД)**

Как одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия (АГ) является важным фактором риска развития различных сердечно-сосудистых осложнений – инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также хронической болезни почек (ХБП) [18].

Снижение уровня АД у пациентов с разной степенью АГ позволяет уменьшить риск инсультов и инфарктов миокарда, а также значительно улучшить качество жизни пациентов [2]. Однако, несмотря на достаточно обширный выбор медикаментозных средств, имеющих в арсенале врача, контроль уровня АД в ряде случаев остается неудовлетворительным, и с каждым годом количество людей с неконтролируемым АД увеличивается [1]. Так, по данным различных авторов, у 10-45% пациентов применение лекарственных средств (ЛС) оказывается неэффективным.

## **Персонализированная медицина как реальный путь повышения эффективности и безопасности фармакотерапии**

В настоящее время известно множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, наличие вредных привычек, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек и крови), характер течения основного заболевания и его этиология, сопутствующая терапия, в т.ч. и медикаментозная, а также генетические особенности пациента и т.д.

Отличительной особенностью генетических факторов является их постоянство в течение жизни. Выявление генетических особенностей у больных позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС, т.к. идентификация соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики и/или фармакодинамики у больного, требует коррекции терапии (доза, способ и/или кратность введения, замена ЛС и т.д.). Поэтому применение подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию.

### **Эффективность и безопасность применения амлодипина для лечения пациентов с АГ**

Антагонисты кальция (АК) используются в клинической практике уже около 50-ти лет, и в настоящее время это одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов в кардиологии. АК представлены препаратами диги-

дропиридинового ряда (нифедипин, фелодипин, амлодипин), фенилалкиламинами (верапамил, галлопамил) и бензотиазепинами (дилтиазем, клентиазем) [6, 16].

На сегодняшний день самым назначаемым АК дигидропиридинового ряда является представитель третьего поколения препаратов этой группы – амлодипин. Преимущества эффективности и безопасности препаратов указанной группы у больных подтверждены результатами крупных рандомизированных исследований с амлодипином (ASCOT-BPLA [14], ALLHAT [23], ACCOMPLISH [12]).

Показаниями для применения данного препарата, в первую очередь, являются АГ и стабильная стенокардия напряжения. Это находит отражение в клинических рекомендациях ведущих мировых сообществ кардиологов.

Амлодипин имеет преимущества в виде быстрого начала действия, хорошей эффективности, меньшего количества побочных эффектов и долгосрочных антиатеросклеротических эффектов.

Известно, что амлодипин эффективно снижает систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) и используется как в монотерапии, так и в комбинации с др. классами антигипертензивных ЛС [9].

Одним из примеров, доказывающих эффективность амлодипина в монотерапии, является исследование ACCT (amlodipine cardiovascular community trial), в котором принимали участие 1084 пациента с «мягкой» и «умеренной» АГ в возрасте 21-84 лет, принимавшие амлодипин в дозе 5-10 мг/сут в

течение 4-х мес. Достижение целевых значений АД определялось у 86% больных независимо от их возраста, расы и пола.

Среди факторов, влияющих на индивидуальную эффективность и безопасность амлодипина, генетика может быть одним из главных.

#### **Метаболизм амлодипина**

С позиции клинической фармакокинетики, среди всех антагонистов кальция амлодипин проявляет наиболее высокую и стабильную биодоступность (65%), а также он характеризуется медленной скоростью достижения концентрации в плазме крови (через 6-12 ч) и максимальным периодом полувыведения (около 40 ч), что обеспечивает стабильность плазменной концентрации при однократном приеме в сутки на протяжении более 24 ч [4]. По этим, наиболее важным, фармакокинетическим характеристикам амлодипин превосходит препараты второго поколения, к которым относятся нифедипин-ретард, фелодипин, и препараты третьего поколения (лацидипин, лерканидипин). Благодаря описанным выше особенностям фармакологических и фармакокинетических свойств амлодипин показывает наименьшие эквивалентные дозы для достижения гипотензивного эффекта в сравнении с др. АК.

По данным литературы, для АК характерна прямая корреляционная связь между гипотензивным эффектом и плазменной концентрацией, что свидетельствует об их прямом вазодилатирующем действии [7]. Именно поэтому стабильность гипотензивного эффекта АК в течение суток зависит от стабильности уровня их плазменной кон-

центрации. Отсутствие достаточной остаточной концентрации в конце междозового интервала может быть причиной недостаточной эффективности в ночное время и в ранние утренние часы. Известно, что тяжесть осложнений АГ связана, как правило, с недостаточным ночным снижением АД у больных, а утренний подъем АД является причиной высокой частоты развития инсультов и инфарктов. По данным работы [11], остаточная концентрация амлодипина через 24 ч после приема препарата в дозе 5 мг составляет 67%, что свидетельствует о высокой стабильности его концентрации на протяжении суток.

Известно, что амлодипин метаболизируется цитохромом P450 (CYP3A) в печени. У взрослых CYP3A включает в себя CYP3A4 и CYP3A5. Активность CYP3A может значительно варьировать у различных людей и определять в конечном итоге различия в эффективности и переносимости амлодипина [5].

#### **Клинические аспекты функционирования системы цитохрома P450**

В настоящее время около 60% ЛС (субстраты) окисляются с помощью ферментативной системы CYP3A4, которая является основной в организме человека, обладает индивидуальной активностью, а также характеризуется унимодальным распределением в популяции и отсутствием генетического полиморфизма. CYP3A4 также является основным ферментом при метаболизме амлодипина.

В литературе имеются данные о внутривидовой вариабельности метаболизма ЛС CYP3A4 [20, 21]. Однако молекулярные подтверждения генети-

ческого полиморфизма CYP3A4 стали появляться только в последнее время. Интересны результаты исследования, в котором изучалась ассоциация полиморфных аллелей CYP3A4\*1B и CYP3A4\*2 с изменениями биотрансформации субстрата CYP3A4 (блокатора кальцевых каналов первого поколения) нифедипина [25]. Было установлено, что все участники исследования оказались генетически гомозиготными по «дикому» аллелю CYP3A4\*1. Однако при определении концентрации нифедипина и его метаболита в плазме крови после приема препарата в одинаковых дозах разброс значений оказался значительным. Так, при приеме здоровыми добровольцами препаратов нифедипина различных производителей в одинаковой дозе разброс значений у одного и того же человека составлял до 51%, а внутригрупповой разброс – до 70%. Таким образом, авторы работы делают вывод о том, что на сегодняшний день данные о влиянии генетического полиморфизма CYP3A4 на фармакокинетику ЛС противоречивы [25].

Необходимо отметить, что важная роль в метаболизме амлодипина отводится ферментативной системе CYP3A5. По последним данным, CYP3A5 может играть существенную роль в метаболизме многих ЛС. Необходимо отметить, что CYP3A5 экспрессируется в печени у 10-30% взрослых людей, и его активность у различных индивидуумов варьирует более чем в 30 раз [13].

Впервые существенные различия в скорости метаболизма мидазолама CYP3A5 *in vitro* описаны в работе [21]. В последнее время предполагают ге-

нетическую основу данного полиморфизма активности. Уже идентифицированы аллельные варианты CYP3A5, ответственные за низкую активность данной системы, – это замены одного нуклеотида другим, т.е. однонуклеотидные полиморфизмы. Носители этих аллельных вариантов синтезируют более короткий и менее активный фермент и, таким образом, являются «медленными» метаболиторами. Стало известно, что генетический полиморфизм CYP3A5 может иметь клиническое значение, если его экспрессия составляет 50% и более от общего CYP3A в печени.

#### **Клинические аспекты функционирования гликопротеина Р в организме человека**

На сегодняшний день описан только один полиморфизм, связанный с изменением функционирования гликопротеина Р, – это «молчащая», т.е. не приводящая к замене аминокислоты мутация в экзоне 26 в позиции 3435 (С3435Т) (замена цитозинового нуклеотида на тимидиновый в промоторной зоне MDR1) [10].

Большое значение имеет изучение ЛС с учетом их способности подавлять или усиливать функцию гликопротеина Р, т.к. эти особенности могут повлиять на их фармакокинетику и биодоступность [8, 22, 26].

В мире проводились и проводятся многочисленные исследования, целью которых является изучение влияния носительства того или иного генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 на работу и уровень экспрессии гликопротеина Р [24]. Получаемые результаты весьма противоречивы. Так, ряд авторов полагает, что

носительство генотипа ТТ приводит к повышению экспрессии MDR1. В др. исследованиях, напротив, доказывається, что носительство генотипа ТТ приводит к снижению работы гликопротеина Р, и в результате обнаруживаются более высокие концентрации в крови лекарственных препаратов-субстратов данного белка-транспортера и, как следствие, проявляются их токсические эффекты [15, 19]. Было проведено исследование [3], согласно которому у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся гомозиготами по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 (пациенты с генотипом ТТ, n=28), по сравнению с пациентами, не несущими данный генотип (генотипы СТ (n=55) и СС (n=20)), чаще наблюдаются симптомы гликозидной интоксикации (57% по сравнению с 13%,  $p=0,0001$ ) при его длительном приеме в дозе 0,25 мг/сут. Причиной этого феномена является то, что именно у пациентов с генотипом ТТ регистрировали более высокие значения минимальной равновесной концентрации дигоксина в плазме крови ( $1,77\pm 0,17$ ) по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС ( $1,37\pm 0,30$ ,  $p=0,037$ ; и  $1,17\pm 0,21$ ,  $p=0,020$ , соответственно). При этом выявление генотипа ТТ с чувствительностью 62% и специфичностью 84% прогнозирует развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих дигоксин в дозе 0,25 мг/сут. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации была доказана в мультицентровом исследовании DIG, поэтому результаты, описанные выше, можно объяснить

низкой активностью гликопротеина Р или низким уровнем экспрессии гена MDR1 у пациентов с генотипом ТТ в кишечнике, печени, почках.

Также имеются источники литературы, где не обнаруживается разницы в экспрессии MDR1 и в эффективности «работы» гликопротеина Р между носителями того или иного генотипа по полиморфному маркеру С3435Т.

### **Результаты и их обсуждение**

#### **Влияние генетических особенностей пациента на фармакогенетику и фармакодинамику амлодипина**

Большой интерес в связи с этим представляют результаты исследования [17], проведенного в Китае, в котором приняли участие 60 пациентов с АГ обоего пола в возрасте от 40 до 75 лет. Исходные значения ДАД составляли 90-110 мм рт. ст., САД – 140-180 мм рт. ст. В исследовании не включали больных с вторичными формами АГ, АГ III ст., острым инсультом, гипертонией «белого халата», застойной сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, острым ИМ в течение последних шести мес., гиперкалиемией и двусторонним стенозом почечной артерии, а также при проведении др. антигипертензивной терапии. Участники исследования принимали амлодипин в суточной дозе 5 мг однократно («Pfizer Inc.», США).

У больных проводили изучение генетических полиморфизмов, а также оценивали плазменную концентрацию амлодипина после однократного разового приема препарата и через 4 недели после курсового приема препарата.

Генетические полиморфизмы, выявленные у пациентов в ходе исследования, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Генотипы пациентов с АГ, включенных в исследование [17]

Ген	Генотип	Число пациентов	
		абсолютное	%
CYP3A4*1G	GG	32	53,3
	GA	22	33,7
	AA	6	10,0
CYP3A5*3	AA	7	11,7
	AG	24	40,0
	GG	29	48,3
POR A503V	CC	29	48,3
	CT	25	41,7
	TT	6	10,0
MDR1 C3435T	CC	30	50,0
	CT	24	40,0
	TT	6	10,0

Исследование показало, что плазменные концентрации амлодипина у пациентов женского пола были несколько выше в каждой точке фармакокинетической кривой по сравнению с мужчинами. Это, скорее всего, было обусловлено тем, что женщины, как правило, имели меньший вес и, соответственно, меньший объем распределения показателей (табл. 2). Однако авторы исследования [17] делают вывод о том, что пол пациента не имел статистически значимого влияния ни на фармакокинетику, ни на фармакодинамику амлодипина.

Статистически значимых различий в показателях фармакокинетических и фармакодинамических параметров у больных с различным генетическим полиморфизмом выявлено не было. Генетический полиморфизм MDR1 оказывал некоторое влияние на фармакокинетику амлодипина, без изменения фармакодинамических параметров.

Плазменные концентрации препарата в фазе всасывания и в фазе пиковой концентрации у пациентов с генотипом CC и CT MDR1 были значительно выше, чем у пациентов с генотипом TT

Таблица 2

Гендерные различия плазменной концентрации амлодипина [17]

Параметры		Мужчины	Женщины	Уровень значимости (p)
Концентрация амлодипина в плазме крови, мг/л	C <sub>0</sub>	5,83±2,51	9,03±3,40	0,012
	C <sub>2</sub>	7,41±2,73	10,53±4,75	0,013
	C <sub>6</sub>	8,58±3,03	13,19±4,84	0,004
	C <sub>24</sub>	5,91±2,93	8,86±2,98	0,003
САД, мм рт. ст.		15,87±9,30	19,41±10,01	0,161
ДАД, мм рт. ст.		6,39±5,79	9,22±7,15	0,276
Эффективность, %		51,61	55,17	0,782

( $p=0,02$  и  $0,03$  соответственно). Концентрация препарата в сыворотке на фазе всасывания была выше в генотипе СС по сравнению с генотипом ТТ. Выявленные различия фармакокинетических параметров в зависимости от генотипа MDR1 не повлияли на выраженность клинического эффекта.

Генотип MDR1 C3435T не оказывал влияния на антигипертензивный эффект амлодипина. Результаты, полученные у больных с различными генотипами, оказались сравнимыми (табл. 3).

Учитывая то, что ассоциации полиморфизмов генов с фармакологическим ответом на ЛС могут различаться у пациентов-представителей разных рас, а вышеописанное исследование было выполнено с участием китайцев, перспективным является проведение подобного исследования на пациентах-европейцах, по результатам которого можно будет сделать вывод о генотипировании по ABCB1 для прогнозирования эффективности и безопасности амлодипина в т.ч. для российских больных АГ.

### Заключение

В клиническую медицину – как в нашей стране, так и за рубежом – входит понятие персонализированной медицины. Методология персонализированной медицины включает в себя определение биомаркеров, фармакогенетические и фармакотранскриптомные исследования. Основное внимание уделяется генетическому фактору, несмотря на то, что он определяет только 50% в индивидуальной чувствительности к ЛС. По данным литературы, для антагонистов кальция характерна прямая корреляционная связь между гипотензивным эффектом и плазменной концентрацией. Этапы фармакокинетики ЛС (всасывание, распределение, метаболизм / биотрансформация, выведение) находятся под контролем соответствующих генов, поэтому полиморфизмы различных генов могут влиять на все вышеперечисленные фармакокинетические процессы. Вышеприведенные данные подтверждают актуальность изучения ассоциации между фармако-

Таблица 3  
Плазменная концентрация и эффективность амлодипина у больных АГ I-II ст. в зависимости от генотипа MDR1 C3435T [17]

Параметры	Генотип			Соотношение и достоверность различий				
	СС (n=30)	СТ (n=24)	ТТ (n=6)	СС / СТ	СС / ТТ	СТ / ТТ	p	
Концентрация амлодипина в плазме крови, мг/л	C <sub>0</sub>	7,40±3,38	7,49±3,54	5,70±1,59	0,93	0,33	0,33	0,61
	C <sub>2</sub>	9,13±4,79	9,39±2,95	5,74±3,63	0,82	0,11	0,02	0,14
	C <sub>6</sub>	1,26±4,78	11,32±4,13	6,96±4,43	0,96	0,05	0,03	0,09
	C <sub>24</sub>	7,35±3,43	7,43±3,08	6,20±3,86	0,77	0,39	0,46	0,66
САД, мм рт. ст.	18±9	18±10	17±15	0,97	0,86	0,85	0,96	
ДАД, мм рт. ст.	6±5	8±6	10±11	0,13	0,46	0,78	0,25	
Эффективность, %	50,00	54,17	66,67	0,76	0,46	0,58	0,75	



кинетическими параметрами амлодипина у пациентов европеоидной расы с АГ I-II степени, их генетическими особенностями (полиморфизм гена MDR1, активность CYP3A4, активность CYP3A5) и клинической эффективностью препарата с целью оптимизации фармакотерапии.

### Список литературы

1. **Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д.** Артериальная гипертензия среди мужчин и женщин Москвы в различные временные периоды // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19. № 2. С. 102-108.
2. **Верещина Г.Н., Вихман Е.А.** Изолированная систолическая артериальная гипертензия и сопутствующая патология у мужчин пожилого и старческого возраста // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26. № 1. С. 34-40.
3. **Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др.** Ассоциация полиморфного маркера C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, с развитием симптомов дигиталисной интоксикации и повышением концентрации дигоксина в плазме крови пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии // Медицинская генетика. 2005. Т. 4. № 12. С. 568-572.
4. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 229-230.
5. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. Парамонова Н.С., Харченко О.Ф. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 183-186.
6. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». 2013.
7. **Кукес В.Г., Стародубцев В.К.** Клиническая фармакология и фармакопоя. 4-ое изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. С. 187-219.
8. **Раменская Г.В., Файнштейн С.Л., Сычев Д.А.** Значение изменения функциональной активности и количества экспрессируемого Р-гликопротеина в фармакокинетике лекарственных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70. № 1. С. 72-80.
9. Рациональная фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: рук-во / под ред. Т.Е. Морозовой. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: 2011. 392 с.
10. **Сычев Д.А.** Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рек-ии для практ. врачей). - М., 2011.
11. **Bainbridge A.D., Herlihy P.A., Meredith P.A., Elliott H.L.** A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: pharmacokinetic and pharmacodynamic in incites // Eur. J. Clin. pharmacol. 1993. No. 45. P. 425-30.
12. **Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., et al.** Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a Randomized controlled trial // Lancet. 2010. No. 375(9721). P. 1173-1181.
13. **Bhatnagar V., Garcia E.P., O'Connor D.T., et al.** CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease // Am. J. Nephrol. 2010. No. 31. P. 95-103. doi: 10.1159/000258688.
14. **Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.** Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluazide as required, in Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. 2005. No. 366. P. 895-906.
15. **Frueh F.W., Amur S., Mummaneni P., et al.** Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the united states food and drug administration: prevalence of related drug use // Pharmacotherapy. 2008. P. 992-998. doi: 10.1592/phco.28.8.992.
16. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31(7). P. 1281-1357.
17. **Guo C., Pei Q., Hong Yi., Zhijun H., Hong Yu., Yang G.** Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in primary hypertensive patients // Biomed Rep. 2015. No. 3(2). P. 195-200.
18. **Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al.** Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on val-

- sartan or amlodipine: the value randomized trial // *Lancet*. 2004. No. 363(9426). P. 2022-2031.
19. *Klaassen C.D., Aleksunes L.M.* Xenobiotic and P-glycoprotein: function and regulation // *Pharmacol. Rev.* 2010. No. 62(1). P. 1-96.
  20. *Lee S.J., Goldstein J.A.* Functionally defective or altered CYP3A4 and CYP3A5 single nucleotide polymorphisms and their with genotyping tests // *Pharmacogenomics*. 2005. No. 6(4). P. 357-71.
  21. *Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J., et al.* The P450 gene superfamily: recommended nomenclature // *DNA*. 1987. Vol. 6 P. 1-11.
  22. *Seelig A., Landwojtowicz E.* Structure-activity relationship of P-glycoprotein substrates and modifiers // *Eur. J. Pharm. sci.* 2000. No. 12(1). P. 31-40.
  23. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosinvschlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2000. No. 283. P. 1967-1975.
  24. *Vidal F., Gutierrez F., Gutierrez M., et al.* Pharmacogenetics of adverse effects due to antiretroviral drugs // *AIDS Rev.* 2010. No. 2. P. 15-30.
  25. *Wang X.F., Yan L., Cao H.M., et al.* Effect of CYP3A4\*1G, CYP3A5\*3, POR\*28, and ABCB1 C3435T on the pharmacokinetics of nifedipine in healthy Chinese volunteers // *Int. J. Clin. pharmacol ther.* 2015. No. 53(9). P. 737-45. doi: 10.5414/CP202211.
  26. *Wolking S., Schaeffeler E., Lerche H., et al.* Impact of genetic polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) on drug disposition and potential clinical implications: Update of the literature, clinical pharmacokinetics. 2015. No. 54(7). 709 p.

## Clinical and pharmacological aspects of the study of the degree of association between the pharmacokinetic parameters, clinical effectiveness of amlodipine and genetic characteristics of patients with hypertension I-II degree

Т.Е. Морозова, Н.В. Ших, Д.А. Сычев

Despite significant advances in the treatment of cardiovascular disease and the presence of a large number of today's medicines, the problem of optimizing the pharmacotherapy of hypertension remains relevant. The most representative appointed calcium antagonist of dihydropyridine is amlodipine, which is characterized by a direct correlation between the hypotensive effect and plasma concentration. Stages pharmacokinetics drugs are under the control of the corresponding genes. To optimize the use of amlodipine in patients with hypertension I-II degree white race is urgent to study the association between the pharmacokinetic parameters, clinical efficacy of the drug and genetic characteristics of patients (polymorphism of MDR1 gene activity of CYP3A4, CYP3A5 activity).

**Key words:** pharmacogenetics, hypertension, cytochrom P450, amlodipine, pharmacodynamics, P-glycoprotein.

## Экспериментальное исследование целесообразности периперационного применения Мексидола для оптимизации приживления васкуляризованного кожно-фасциального лоскута

Н.А. Щудло, Т.Н. Варсегова, М.М. Щудло, Е.Н. Щурова

ФГБУ «Российский научный центр “Восстановительная травматология и ортопедия” им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган

Контактная информация: д.м.н. Щудло Наталья Анатольевна, [nshchudlo@mail.ru](mailto:nshchudlo@mail.ru)

С целью определения целесообразности периперационного применения Мексидола для оптимизации приживления васкуляризованного кожно-фасциального лоскута проведены опыты на крысах, у которых под общей анестезией был выкроен лоскут на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии (SIEA). После 90-минутного периода клипирования бедренной артерии у места отхождения SIEA реплантирован. В опытной группе сразу после анестезии и через 2 ч после реплантации лоскута животным вводили Мексидол в дозе 50 мг/кг внутримышечно. Ультразвуковым флоуметром регистрировали объёмную скорость кровотока в артерии, питающей лоскут, после его элевации, в момент снятия клипсы с артерии и на протяжении 10 мин после снятия. Через 12 дней после операции животные эвтаназированы, в режиме макросъёмки получены цифровые изображения наружной и внутренней поверхности лоскутов. Методом компьютерной планиметрии в цифровых изображениях наружной поверхности лоскутов определена площадь дефектов эпидермиса, а при анализе изображений внутренней поверхности – доли сосудистых структур и экстравазаций. Для гистологического исследования и гистоморфометрии иссекали стандартные фрагменты кожи, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. У животных опытной группы по сравнению с контролем достоверно уменьшена относительная площадь дефектов эпидермиса (в 5,6 раза) и относительная площадь экстравазаций в гиподерме (в 2,1 раза), а толщина эпидермиса и численная плотность придатков кожи достоверно увеличены – в 1,5 и 1,9 раза соответственно. Сделан вывод о клинически значимом ангио- и дермопротективном эффекте периперационных инъекций Мексидола.

**Ключевые слова:** васкуляризованный кожно-фасциальный лоскут, флоуметрия, гистоморфометрия, Мексидол.

### Введение

Васкуляризованные кожно-фасциальные лоскуты – тканевые комплексы, которые кровоснабжаются за счёт собственной сосудистой ножки – широко применяются в лечении дефектов покровных тканей [2] при повреждениях мирного и военного времени, а также после онкологических операций [3]. Они могут быть либо пересажены (при свободной пластике), либо ротированы

(при несвободной пластике). Качество приживления васкуляризованных лоскутов несомненно зависит от правильности их проектирования, поскольку по мере удаления от сосудистой ножки риск ишемии тканей возрастает. Для выживания лоскута необходимы щадящие хирургические приёмы выделения сосудистой ножки, её транспозиции при несвободной пластике или анастомозировании с сосудами реципиентного ложа

в случаях пересадок. Важно также минимизировать факторы, которые могут вызвать сдавление сосудистой ножки в раннем послеоперационном периоде. В опытных руках процент приживления васкуляризованных лоскутов приближается к 100, однако осложнения в виде частичного некроза встречаются в 7-20% случаев при пересадках и в 20-30% – при транспозициях [20]. Основная причина таких осложнений – синдром ишемии-реперфузии. При формировании и пересадке лоскутов необходимо временное «выключение» кровотока. Аноксия вызывает тканевой ацидоз и множество др. метаболических, функциональных и морфологических изменений. Сужение капилляров, нарушение эндотелиального барьера, секвестрация лейкоцитов, нейтрофильная инфильтрация, накопление свободных радикалов кислорода и протеолитических энзимов приводят к различным формам гибели клеток сосудистого русла и тканей лоскута [16]. «Включение» кровотока в предварительно ишемизированных тканях необходимо для восстановления их жизнеспособности, однако реперфузия в силу механических и метаболических причин может вызвать ещё более выраженные повреждения клеточных и тканевых структур, чем первичная ишемия.

Экспериментальные исследования воздействий, направленных на улучшение приживления различных видов лоскутов, касаются антикоагулянтов, антиоксидантов, противовоспалительных и вазодилаторных средств [8], генной терапии [13, 14], терапии стволовыми клетками [21]. Оптимальный подход, сочетающий комплексный механизм действия, отсутствие побочных эффектов, экономичность и значимый клини-

ческий эффект, не разработан вплоть до настоящего времени.

Мы предположили, что на приживление васкуляризованных лоскутов может значимо повлиять отечественный препарат Мексидол. Доказана его эффективность в коррекции операционного стресса [7] и ремоделировании сосудов при ишемии-реперфузии [5]. При моделировании ишемии кожи установлено его антигипоксическое и антинекротическое действие, обусловленное восстановлением энергетического обеспечения и антиоксидантной защиты [1]. В доступной литературе не обнаружено сведений о возможном влиянии препарата на интраоперационный реперфузионный кровоток в артерии, питающей васкуляризованный кожно-фасциальный лоскут с осевым кровоснабжением, а также состояние эпидермиса в процессе приживления лоскута и эпителизации раны.

**Цель** исследования – определение целесообразности периоперационного применения Мексидола для оптимизации приживления васкуляризованного кожно-фасциального лоскута на клинически релевантной биологической модели.

### **Материалы и методы**

Эксперименты выполнены на 24-х крысах-самцах популяции линий Wistar в возрасте 8-12 мес. массой 380-560 г, полученных и содержавшихся в виварии ФГБУ «РНЦ “ВТО” им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России с соблюдением основных зоогигиенических требований: клетки с подстилом из древесных стружек, температурный режим 20-24°C, искусственно-естественный режим освещения, стандартный корм и питьевая вода *ad libitum*.

Оперативные вмешательства и эвтаназию осуществляли в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения РФ к работе экспериментально-биологических клиник, а также «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей». Крыс оперировали под общей анестезией, которая достигалась внутримышечным введением гидрохлорида ксилазина (8 мг/кг) и тилетамина/золазепам (4 мг/кг). Животные были отобраны в эксперимент случайным образом и распределены на две группы равномерно по возрасту и массе тела. Животным опытной группы (n=14) сразу после анестезии и через 2 ч после операции вводили внутримышечно Мексидол в дозе 50 мг/кг. В контроле (n=10) аналогично вводили эквивалентное количество физ. р-ра.

После подготовки и обработки операционного поля проведено формирование и репозиция васкуляризованного кожно-фасциально-жирового лоскута на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии (*superficial inferior epigastric artery, SIEA*). Для его выкраи-

вания использовали анатомические ориентиры: верхняя граница – вдоль нижнего края рёберной дуги, нижняя – равная ей параллельная линия на уровне гребня подвздошной кости, медиальная – параллельно средней линии живота, отступив от неё 0,5 см, латеральная – параллельно медиальной. Площадь шаблона составляла 18 см<sup>2</sup>. Разрез кожи проводили до апоневроза, лоскут включал кожу, подкожную жировую клетчатку и поверхностную фасцию с кожной мышцей (*panniculus carnosus*), а в паховой области – предбрюшинную жировую клетчатку и поверхностный нижний эпигастральный сосудистый пучок. Его выделяли широко (рис. 1а), избегая скелетирования, поскольку только в условиях сохранения адвентиции сосудов ножки лоскута создаются оптимальные условия для его адаптации и интеграции [4]. При 8-12-кратном увеличении операционного микроскопа Zeiss OPMI-6 фирмы «Opton» (Германия) выявляли все перфораторы и латеральные ветви SIEA, их подвергали микрокоагуляции и пересекали, что давало возможность поднять лоскут (рис. 1а).

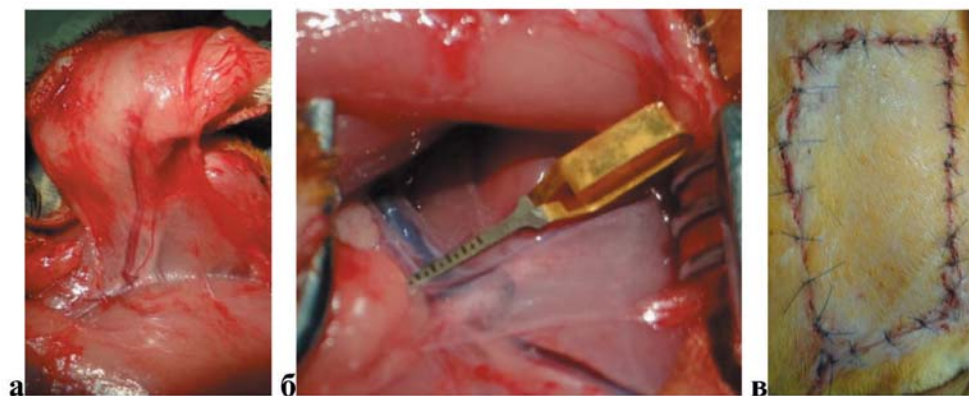


Рис. 1. Этапы эксперимента: а – поднятие лоскута на сосудистой ножке (SIEA и сопровождающая вена), б – клипирование бедренной артерии проксимальнее зоны трифуркации и отхождения SIEA, в – вид лоскута после реплантации.

У 10-ти животных опытной и 10-ти животных контрольной группы после препаровки места отхождения SIEA от бедренной артерии измеряли объёмную скорость кровотока ультразвуковым флоуметром T101 (Transonic Systems Inc., США). Для этого из окружающих тканей и из сосудисто-нервного пучка тщательно выделяли участок бедренной артерии длиной 0,5-0,7 см под операционным микроскопом, помещали артерию в датчик прибора, убеждаясь, что стенка сосуда прилежит ко дну рефлектора. Нанесением на сосуд тёплого физ. р-ра из пространства рефлектора удаляли пузырьки воздуха и в течение нескольких минут проводили флоуметрию. После этого датчик снимали, а на артерию накладывали клипсу, «выключая» кровотоки в лоскуте (рис. 1б). Через 90 мин клипсу снимали и вновь осуществляли регистрацию кровотока. Затем лоскут реплантировали *in situ*, подшивая его нитями 5/0 (рис. 1в). Через 12 дней после операции животных эвтаназируют передозировкой тиопентала.

Для анализа состояния лоскута у всех животных с помощью камеры Sony Cyber-shot DSC-HX100V в режиме макросъёмки получены его полноцветные цифровые изображения, которые переносили в память компьютера и сохраняли с расширением .JPG без сжатия. Наружную поверхность лоскута фотографировали дважды – в день операции (рис. 1в) и после эвтаназии (рис. 2а и 2б), а внутреннюю – только после эвтаназии (рис. 2в и 2г).

Рядом с объектом съёмки помещали эталон длины для геометрической калибровки изображения. В полученных цифровых изображениях измеряли площадь лоскутов через 12 дней после операции, используя принцип компьютерной планиметрии, а также площади дефектов эпидермиса, используя цветовую сегментацию изображений. К дефектам эпидермиса относили проявления поверхностного ишемического некроза кожи (эпидермолизиса), а также немногочисленные мелкие повреждения – экскориаии, связанные с расчё-

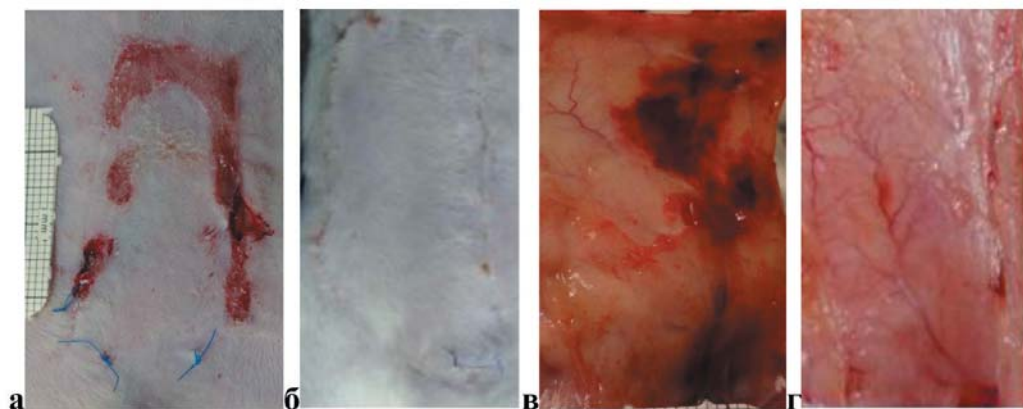


Рис. 2. Наружные (а, б) и внутренние (в, г) поверхности SIEA-лоскутов крыс через 12 дней после операции: а – частичный некроз эпидермиса (Контроль); б – полное приживление лоскута (Мексидол); в – экстравазации на внутренней поверхности лоскута (контроль); г – сосудистые структуры с умеренными нарушениями околососудистого фона (Мексидол).

сыванием лоскута или самостоятельным удалением швов. И эпидермолизис, и эксфолиации отражают выраженность нейрососудистых нарушений, поэтому оценивали суммарную площадь дефектов эпидермиса.

Для оценки состояния внутренней поверхности лоскута его вновь отделяли от апоневроза и собственных фасций мышц живота вместе с аналогичным контралатеральным лоскутом. Из цифровых изображений внутренней поверхности лоскута вырезали зоны интереса по анатомическим ориентирам: белая линия живота, зона бифуркации элементов сосудистого пучка, латеральная и краниальная границы лоскута. Определяли долю сосудистых структур и изменений околососудистого фона (экстравазаций) в процентах от площади зоны интереса методом точко-счётной планиметрии с помощью электронной версии тестовой решетки в графическом редакторе PhotoFiltre.

Для гистологического исследования, которое было проведено у случайно отобранных животных (по 8 из опытной и контрольной групп), иссекали стандартные фрагменты кожи из центра краниальной половины лоскута и её границы с каудальной, фиксировали в расправ-

ленном состоянии в жидкости Буэна и по стандартной методике заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм готовили на санном микротоме фирмы «Reichert» (Германия), окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты изучали и оцифровывали их изображения, используя фотомикроскоп Opton-3 (Германия) с АПК «Диа-Морф» (Россия). В программе «Видео-Тест Мастер-Морфология 4.0» в срезах каждого гистологического образца кожи выполнено 35-40 промеров суммарной толщины герминативного и зернистого слоёв эпидермиса – расстояния между эпидермально-дермальной границей и внешней границей наружного слоя клеток-зёрен, а также определена численная плотность придатков кожи в 1 мм<sup>2</sup>.

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием критериев Пагуровой и Манна-Уитни в компьютерной программе Attestat (разработчик – И.П. Гайдышев).

### **Результаты исследований**

Средние значения объёмной скорости кровотока в артерии, питающей лоскут, до клипирования, через 1,5 ч ишемии в момент снятия клипсы и через 10 мин реперфузии представлены в табл. 1.

Таблица 1  
**Объёмная скорость кровотока (мл/мин.) в артерии, питающей лоскут (M±σ)**

<b>Группа</b>	<b>Исходная (до клипирования артерии)</b>	<b>В 1-ю мин после снятия клипсы</b>	<b>В течение последующих 9 мин наблюдения</b>
Контроль (n=10)	10,35±0,67	11,60±2,08*	10,22±0,97
Мексидол (n=10)	10,35±1,12	11,65±3,33*	10,95±0,89

*Примечание:* \* – статистически значимая разница по сравнению с исходным значением по критерию Пагуровой (p<0,05).

После снятия клипсы с артерии, питающей лоскут, объёмная скорость кровотока в контрольной и опытной группах в среднем была достоверно больше исходной – на 12,1 и 12,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). В течение последующих 9 мин параметр стабилизировался на значениях, которые в контрольной группе оказались в среднем на 1,3% меньше исходного показателя ( $p > 0,05$ ), а в опытной группе – на 5,8% больше ( $p > 0,05$ ). Различия между группами по средним показателям объёмной скорости кровотока статистически не значимы.

Через 12 дней после операции (табл. 2) средняя степень контракции лоскутов в опытной группе была на 11,2% меньше, чем в контрольной ( $p > 0,05$ ), а средняя площадь дефектов эпидермиса – в 5,6 раз меньше, чем в контроле ( $p = 0,05$ ). По данным точко-счётной планиметрии внутренней поверхности лоскутов, относительные площади сосудистых структур в опыте и контроле сопоставимы, а доля экстравазаций в опыте в 2,1 раза меньше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ).

Анализ гистологических препаратов показал, что у животных контрольной

группы во всех слоях лоскутов отмечались выраженные изменения. Во многих участках *panniculus carnosus* – признаки частичной денервации: наряду с нормальными мышечными волокнами, имеющими в сечении полигональные контуры, регулярно встречались округлённые атрофичные волокна, волокна с остроугольными профилями, кластеры мышечных ядер. В некоторых участках лоскута выражены признаки дегенерации нервных волокон эпидермальных и паравазальных нервов. В гиподерме нередко участки гиалиноза коллагеновых волокон (рис. 3а) и замещения жировой ткани созревающей грануляционной. Дерма содержала повышенное количество кровеносных сосудов и клеточных элементов, но в некоторых участках выражен отёк и атрофия сосочков дермы, гиповаскуляризация, периваскулярная инфильтрация клетками воспалительного ряда, дегенерация коллагеновых волокон. Уменьшены размеры и численность придатков кожи вплоть до полного отсутствия. В эпидермисе выражены явления гиперкератоза. Отдельные участки гиперпролиферации эпидермиса с явлениями акантоза и гиперграну-

Таблица 2

**Количественные клинично-анатомические характеристики лоскутов ( $M \pm m$ ) через 12 суток после операции**

Группа/параметр	Контроль (n=10)	Мексидол (n=14)
Средняя степень ( $M \pm m$ ) контракции лоскута, %	17,70 $\pm$ 7,88	15,71 $\pm$ 3,42
Относительная площадь дефектов эпидермиса, %	18,77 $\pm$ 7,07	3,34 $\pm$ 1,49*
Доля сосудистых структур в площади внутренней поверхности лоскута, %	16,40 $\pm$ 1,92	16,79 $\pm$ 1,23
Доля экстравазатов в площади внутренней поверхности лоскута, %	28,80 $\pm$ 5,53	14,00 $\pm$ 2,48*

Примечание: \* – статистически значимое отличие от контроля по критерию Манна-Уитни ( $p \leq 0,05$ ).



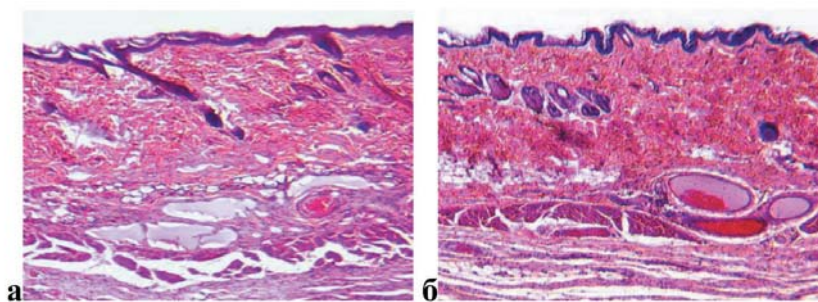


Рис. 3. Фрагменты поперечных парафиновых срезов лоскутов: а – постнекротические изменения сосочкового слоя дермы, практически отсутствуют придатки кожи (контроль); б – сохранность сосочкового слоя дермы и придатков кожи (Мексидол). Фиксация в жидкости Буэна. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х30.

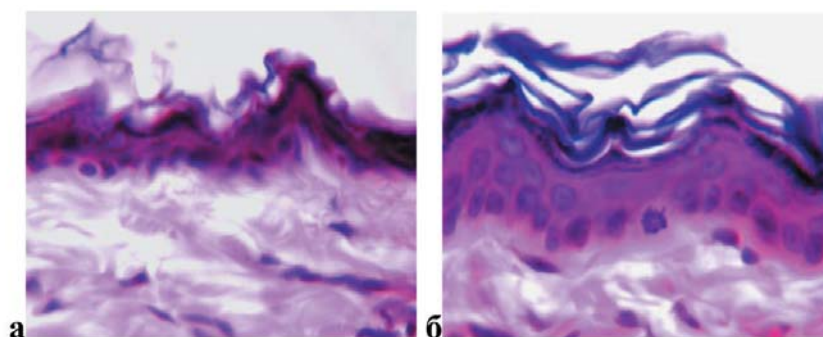


Рис. 4. Фрагменты поперечных парафиновых срезов лоскутов: а – участок с истончением всех слоёв эпидермиса, пикнотические ядра в базальных клетках (контроль), б – нормальная выраженность слоёв эпидермиса, митозы в базальном слое (Мексидол). Фиксация в жидкости Буэна. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х500.

лёза чередовались с зонами нормальной выраженности всех его слоёв, но на значительном протяжении эпидермис был истончён за счёт уменьшения количества клеток в герминативном слое. Клетки базального слоя нередко имели разреженное расположение, во многих обнаруживались пикнотические ядра (рис. 4а) и практически не встречались фигуры митозов.

В опытной группе денервационные и атрофические изменения тканей лоскутов были менее выражены. В гиподерме реже, чем в контрольной группе, встре-

чались участки замещения жировой ткани созревающей грануляционной. На большем протяжении отмечалась выраженность сосочков дермы (рис. 3б), представительство слоёв эпидермиса соответствовало нормальной коже, в базальном слое и слое шиповатых клеток регулярно встречались фигуры митозов (рис. 4б). По данным морфометрии, средняя суммарная толщина герминативного и зернистого слоёв эпидермиса в опытной группе примерно в 1,5 раза превысила показатели контроля ( $p < 0,01$ ), причём более значительная

Суммарная толщина (Н) герминативного и зернистого слоёв эпидермиса (M±m)

Группа/ Локализация гистологической пробы	Контроль (n=8)	Мексидол (n=8)
Середина краниальной части лоскута	17,05±1,60	24,87±2,82**
Граница краниальной и каудальной половин лоскута	17,67±3,34	26,51±2,19**

Примечание: \*\* – статистически значимое отличие от контроля по критерию Манна-Уитни ( $p < 0,01$ ).

разница отмечена на границе каудальной и краниальной половин лоскута (табл. 3). Численная плотность придатков кожи в опытной группе превышала сходные значения в контрольной группе в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ): среднее значение параметра в контроле –  $8,4 \pm 1,5$ , а в опыте –  $15,7 \pm 2,9$ .

### Обсуждение результатов

Модель формирования, временно-го клипирования сосудистой ножки и последующей репозиции *in situ* кожно-фасциального лоскута с осевым кровоснабжением на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии крыс широко применяется в исследованиях патогенеза синдрома ишемии-реперфузии и разработке методов его профилактики и лечения. Наиболее близкий аналог нашей экспериментальной модели [15] включает 8-часовую ишемию. Поскольку в клинике при плановых пересадках и транспозициях васкуляризованных лоскутов период «выключения» кровотока в лоскуте обычно не превышает 90 мин [16], мы выбрали именно такой период клипирования. Возраст животных выбран на основании сведений о периодизации жизни крыс Wistar относительно периодов постнатального онтогенеза человека [19] и с учётом

разброса среднего возраста пациентов с дефектами покровных тканей в клинических исследованиях.

Для оценки приживления кожно-фасциального лоскута применялся компьютерный анализ его цифровых изображений, который часто используется в публикациях последних лет [11, 14]. Анализ не только наружной, но и внутренней поверхности лоскутов в нашем исследовании позволил повысить информативность метода без существенного увеличения затрат.

Согласно общепринятым представлениям, основная причина полного или частичного некроза васкуляризованных кожно-фасциальных лоскутов – гипоперфузия, вызванная снижением интраоперационного артериального давления. Как свидетельствуют данные литературы, попытки его регуляции инотропными и вазоактивными препаратами дали неоднозначные результаты [11].

Нами ранее [6] было показано, что при одинаковой (1,5-часовой) длительности периода ишемии SIEA-лоскутов у крыс качество их приживления зависит от динамики изменений объёмной скорости кровотока в артерии, кровоснабжающей лоскут. Методом ультразвуковой доплеровской флоуметрии документированы три варианта изменений репер-

фузионного кровотока: гипоперфузия, умеренная гиперперфузия и выраженная транзиторная гиперперфузия. Наилучшие показатели приживления получены при умеренной гиперперфузии. В данном исследовании объёмная скорость кровотока в контроле стабилизировалась на сниженных, по сравнению с исходными, значениях, а у животных, получавших Мексидол, – на умеренно повышенных. Разница опыта и контроля по показателям интраоперационной гемодинамики не подтверждена статистически, однако через 12 дней после операции в группе, получавшей Мексидол, были достоверно уменьшены микроанатомические признаки реперфузионных повреждений питающих лоскут пре- и субфасциальных сосудов, что свидетельствовало об ангиопротективном эффекте препарата. Выраженность и статистическая значимость различий обусловлена не только первой, но и второй инъекцией, выполненной через 2 ч после операции. Схема применения Мексидола, который, как известно, уменьшает агрегацию тромбоцитов, была выбрана с учётом роли этих форменных элементов в реализации молекулярных механизмов реперфузионных повреждений сосудистого русла [18] и динамики их активности после 1,5-часовой ишемии SIEA-лоскутов крыс [12].

От кровотока в лоскуте зависит сохранность сенсорной и симпатической иннервации, а также возможности реиннервации [17]. В наших опытах выраженные денервационные изменения изменения мышечных волокон *panniculus carnosum* и дегенеративные изменения паравазальных и эпидермальных нервов в контроле заставляют предположить их причинную роль в истончении эпидермиса за счёт гибели и снижения

пролиферативной активности кератиноцитов, о чём свидетельствовало практически полное отсутствие фигур митозов в мальпигиевом слое и большое количество клеток с пикнотичными ядрами. Взаимосвязь иннервации эпидермиса с пролиферацией кератиноцитов и толщиной эпидермиса хорошо изучена не только в экспериментах на животных [9], но и в клинических исследованиях [10]: даже после успешной пересадки кожно-фасциальных лоскутов у людей связанная со стойкой денервацией гипотрофия эпидермиса и сальных желёз были основными патологическими изменениями. Эти изменения создают риск изъязвлений кожи лоскутов. В нашем исследовании, несмотря на то, что выборки были малые ( $n < 30$ ), разница между опытной и контрольной группами по относительной площади дефектов эпидермиса, толщине его мальпигиева слоя и численной плотности придатков кожи лоскута оказалась статистически достоверной, что свидетельствовало о клинически значимом отсроченном дермопротективном эффекте периоперационного введения препарата, реализованном не только на сосудистом, но и нейральном уровне.

### **Выводы**

Целесообразность периоперационного двукратного внутримышечного введения Мексидола при формировании, полуторачасовой ишемии, реплантации и реперфузии SIEA-лоскутов у крыс обусловлена тенденцией к стабилизации реперфузионного кровотока, статистически значимым уменьшением микроанатомических проявлений реперфузионных повреждений сосудистого русла, некротических и нейроцифических изменений покровных тканей.

### Список литературы

1. *Галенко-Ярошевский В.П., Багметова Е.Н., Фильчукова И.А., Сидельников А.Ю., Попков В.А., Горелашвили А.С., Антелава Н.А., Сукоян Г.В.* Антигипоксическое и антинекротическое действие мексидола при ишемии кожи // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 2. С. 170-175.
2. *Кутянов Д.И., Родоманова Л.А.* Современные принципы и тенденции использования осевых кровоснабжаемых лоскутов в реконструктивной хирургии конечностей // Травматология и ортопедия России. 2015. Т. 75. № 1. С. 106-145.
3. *Лысов А.А., Кропотов М.А., Бржезовский В.Ж., Бекашев А.Х., Соболевский В.А., Диков Ю.Ю.* Реконструкция комбинированных дефектов свода черепа у больных со злокачественными опухолями волосистой части головы // Клини. и эксп. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2015. № 4. С. 56-62.
4. *Малиновская И.С., Семичев Е.В., Ситичев Д.Н., Баранова Е.Н., Байтингер В.Ф., Малиновский С.В., Логвинов С.В.* Клинико-морфологические аспекты адаптивно-интегративной реакции несвободного кожно-фасциального пахового лоскута при различных вариантах симпатэктомии сосудистой ножки // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 17-21.
5. *Мухина И.В., Проданец Н.Н., Яковлева Е.И., Рахчеева М.В.* Влияние мексидола на структуру стенки магистральных сосудов в постреперфузионном периоде // Морфология. 2006. Т. 129. № 4. С. 89.
6. *Щудло Н.А., Щурова Е.Н., Щудло М.М., Сбродова Л.И.* Влияние интраоперационных изменений кровотока в артерии, питающей кожно-фасциальный лоскут, на качество его приживления // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14. № 4(56). С. 74-79.
7. *Яцук И.В., Сергеев С.А., Волков Е.В., Молокова О.М., Фишер В.В.* Возможности коррекции операционного стресса посредством дополнительного включения в состав премедикации мексидола // Бюлл. эксп. биологии и медицины. Прил. 1. 2012. С. 145-147.
8. *Gideroglu K., Alagos S., Uygur F., Evinc R., Celikoz B., Bugdayci G.* Effects of neбиволол on skin flap survival: A randomized experimental study in rats // Current Therapeutic Research. 2008. Vol. 69. I. 5. P. 449-458.
9. *Hsieh S.T., Lin W.M.* Modulation of keratinocyte proliferation by skin innervation // J. of Investigative dermatology. 1999. Vol. 113. No. 4. P. 579-586.
10. *Kozarski J., Lalković M., Vesanović S., Stojiljković V.* Circulation, reinnervation and histomorphologic changes in free flaps // Facta universitatis. Series: Medicine and biology. 2008. Vol. 15. No. 3. P. 92-96.
11. *Krammer C.W., Ibrahim R.M., Hansen T.G., Sørensen J.A.* The effects of epinephrine and dobutamine on skin flap viability in rats: a randomized double-blind placebo-controlled study // Plast. reconstr. aesthet. surg. 2015. Vol. 68. No. 1. P. 113-119.
12. *Lian T.S., Compton A., Bowen R.* Establishment of a cutaneous flap animal model to study platelet and leukocyte dynamics after ischemia-reperfusion injury // JAMA facial plast. surg. 2013. Vol. 15. No. 1. P. 47-50.
13. *Liu P.Y., Liu K., Wang X.T., Rieger-Christ K.M., Tang J.B., Summerhayes I.C.* Therapeutic angiogenesis for prefabrication of ischemic flaps with multiple growth factor gene transfers: a study in a rat model // Molecular therapy. 2005. No. 11. 267 p.
14. *Lubiatowski P., Goldman C.K., Gurunluoglu R., Carnevale K., Siemionow M.* Enhancement of epigastric skin flap survival by adenovirus-mediated VEGF gene therapy // Plast. & reconstr. surg. 2002. Vol. 109. No. 6. P. 1986-1993.
15. *Moura T.D., Marques A.A., Bernal S.O., Gagliocca G.D., Gemperli R., Ferreira M.C.* Study of the effect of streptokinase and allopurinol in island skin flaps submitted to prolonged ischemia: experimental study in rats // Rev. Assoc. med. bras. 2009. Vol. 55. No. 5. P. 601-605.
16. *Pereira C.M., Figueiredo M.E., Carvalho R., Catre D., Assuncao J.P.* Anesthesia and surgical microvascular flaps // Rev. Bras. anesthesiol. 2012. Vol. 62. No. 4. P. 563-579.
17. *Ranne J.O., Lahteenmaki P.T., Vaalasti A., Waris T.H., Lindholm T.S.* Adequate blood flow is essential for reinnervation in neurovascular skin flaps // Scand. J. plast. reconstr. hand. surg. 1999. Vol. 33. I.7. P. 7-12.
18. *Rodrigues S.F., Granger D.N.* Role of blood cells in ischaemia-reperfusion induced endothelial barrier failure // Cardiovascular research. 2010. Vol. 87. P. 291-299.
19. *Sengupta P.* The laboratory rat: relating its age with human's // Int. J. Prev. med. 2013. Vol. 4. No. 6. P. 624-630.

20. Zhao L., Wang Y.B., Qin S.R., Ma X.M., Sun X.J., Wang M.L., Zhong R.G. Protective effect of hydrogen-rich saline on ischemia/reperfusion injury in rat skin flap // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2013. Vol. 14. No. 5. P. 382-391.
21. Zhang F.-G., Tang X.-F. New advances in the mesenchymal stem cells therapy against skin flaps necrosis // World J. Stem cells. 2014. Vol. 6. No. 4. P. 491-496.

## Experimental study of feasibility of perioperative Mexidol to optimize engraftment vascularized skin and fascial flap

N.A. Schudlo, T.N. Varsegova, M.M. Schudlo, E.N. Schurova

With the aim of establishing the usefulness of perioperative Mexidol injection for optimizing the integration of vascularized skin and fascial flap experiments in rats were performed. After common anesthesia a flap was formed on the basis of the superficial inferior epigastric artery (SIEA). And it was replanted after 90-minute period of femoral artery clipping at the point of SIEA embranchment. In experimental group after anesthesia and in two hours after the flap replantation Mexidol in dose of 50 mg/kg was injected intramuscularly. The volumetric circulation rate was registered immediately after the flap elevation, at the moment of the clip removal from the artery and for 10 minutes after the removal. In 12 days after operation the animals were euthanized. The proportion of epidermis defects (in percentage of the flap area) was determined in the digital images of the flap outside surface using the computer-assisted planimetry, and the proportion of vascular structures and extravasations was determined by analyzing the images of the inside flap surface. For histologic analysis and histomorphometry the standard fragments of flap were excised, paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin. In animals of experimental group in comparison with control the relative area of epidermal defects and extravasations in hypodermal layer were significantly smaller (5.6 and 2.1 times respectively), but the epidermis were significantly thicker (1.5 times) and numerical density of skin appendages were significantly bigger (1.9 times). The conclusion is clinically significant angio- and dermoprotective the effect of perioperative injection of Mexidol.

**Key words:** vascularized skin and fascial flap, flowmetry, histomorphometry, Mexidol.



## Коррекция рекомбинантным лактоферрином человека гормонально-метаболических сдвигов возрастного гипогонадизма у крыс-самцов

Ю.А. Рудниченко, В.С. Лукашевич, И.В. Залуцкий

*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск*

*Контактная информация: Рудниченко Юлия Анатольевна, link060619@list.ru*

На модели возрастного гипогонадизма было показано снижение в сыворотке крови экспериментальных животных уровня тестостерона и его некоторых предшественников в стероидогенезе (прогестерон и 17-ОН прогестерон). На этом фоне увеличивалось содержание эстрадиола, следствием чего явилось достоверное понижение тестостерон/эстрадиолового индекса в группе двухлетних крыс-самцов на протяжении всего эксперимента.

Системное введение *per os* рекомбинантного лактоферрина человека экспериментальным животным оказывало значительное стимулирующее действие на биосинтез тестостерона у двухлетних особей, восстанавливая его уровень до физиологических значений молодых крыс. При этом происходило достоверное понижение сывороточного содержания лютеинизирующего (но не фолликулостимулирующего) гормона на 26,4% по сравнению с контрольной группой двухлетних животных.

**Ключевые слова:** возрастной гипогонадизм, рекомбинантный человеческий лактоферрин, тестостерон, стероидогенез, липидный и белковый обмен.

### Введение

Тестостерон является основным андрогеном, циркулирующим в крови у мужчин. Он отвечает за развитие первичных и вторичных половых признаков, а также за формирование мужского фенотипа и сохранение репродуктивной функции. В то же время андрогены участвуют в подавлении процессов апоптоза, воспаления и отложения  $\beta$ -амилоида, стимулируют нейрональный рост, секрецию нейротрансмиттеров, улучшают церебральный кровоток и метаболизм,

оказывают антиоксидантное и нейропротективное действие [2]. Показана связь между повышенной активностью гормональной оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники/половые железы и клиническими симптомами рассеянного склероза, а в 2013 г. американскими учеными установлено, что падение уровня тестостерона приводит к появлению симптомов, характерных для болезни Паркинсона [14] и увеличению риска развития болезни Альцгеймера в пожилом возрасте [9]. В 2016 г. на 65-й научной сессии

Американского колледжа кардиологии были представлены результаты, которые свидетельствуют о том, что системное (в течение трех лет) потребление тестостерона предотвращает развитие сердечно-сосудистых заболеваний (инфарктов и инсультов) у пациентов в возрасте 58-80 лет [15].

В ряде исследований было показано постепенное прогрессирующее уменьшение концентрации тестостерона в сыворотке крови мужчин с 30-ти лет. Так, после 40 лет синтез данного андрогена снижается на 1-2% в год. Это явление было названо возрастным гипогонадизмом. Из-за отсутствия идентифицируемой переломной точки, от которой уровень тестостерона начинал резко падать, многие исследователи ставят под сомнение обоснованность использования термина «андропауза», которая ошибочно предполагает резкое прекращение производства андрогенов у мужчин [21].

Развитию возрастного андрогенного дефицита могут сопутствовать др. заболевания и состояния (сахарный диабет, цирроз печени, сердечно-сосудистая патология, гипертония, гиперлипидемия, депрессия, нарушение питания и ожирение) [7].

Мужской гипогонадизм может быть вызван тестикулярной (первичный) или гипоталамо-гипофизарной (вторичный) дисфункцией. Первичный гипогонадизм характеризуется низким уровнем тестостерона, повышенным содержанием гонадотропных гормонов, ростом концентрации связывающего половые гормоны глобулина и сопровождается подавлением сперматогенеза. При вторичном гипогонадизме происходит падение уровня тесто-

стерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и нарушение сперматогенеза [7]. Возрастной гипогонадизм, как правило, имеет смешанную этиологию, т.е. характеризуется тестикулярной и гипоталамо-гипофизарной дисфункцией [7, 20]. С возрастом происходит уменьшение количества клеток Лейди-га в семенниках, снижается их реакция на ЛГ и хорионический гонадотропин по сравнению с клетками у молодых людей. Следует отметить, что наряду с угнетением биосинтеза тестостерона у пожилых мужчин, происходит падение амплитуды его пика утром, что является важным критерием в диагностике возрастного гипогонадизма [20].

Кроме этого, различные симптомы и признаки могут указывать на андрогенную недостаточность: потеря костной и мышечной массы, увеличение жировой ткани, снижение физических, сексуальных и когнитивных функций [13]. Основным методом лечения такой патологии остается заместительная андрогенная терапия. В настоящее время применяются общедоступные лекарственные формы тестостерона, включающие внутримышечные и пероральные препараты кратковременного и пролонгированного действия. Хотя применение данных препаратов способствует коррекции гипогонадизма [18], главным недостатком таких средств является угнетение собственного синтеза эндогенного тестостерона или полное его прекращение в организме после отмены заместительной андрогенной терапии. В свою очередь, длительное их применение приводит к стимуляции периферической конверсии тестостерона в эстрадиол и повышению содержа-

ния последнего. В итоге переизбыток циркулирующего эстрадиола может приводить к развитию гинекомастии у мужчин [10].

В рамках выполнения программы Союзного государства «БелРосТрансген-2» из молока трансгенных коз получен рекомбинантный лактоферрин человека (рчЛФ) – один из основных белковых компонентов молока, негемовый железосвязывающий гликопротеин, относимый к семейству трансферринов [4, 11]. Он обладает антиоксидантной активностью, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами, участвует в регуляции роста и дифференцировки клеток и др. [12]. Заслуживает также внимания его роль в гормональном статусе организма, а точнее – показанная способность увеличивать уровень тестостерона в сыворотке крови [4]. В литературе отсутствуют сведения о механизме воздействия рчЛФ на метаболизм стероидных гормонов, в т.ч. и при возрастных изменениях. Перспективными являются исследования, направленные на изучение возможности коррекции эндогенного уровня тестостерона в рамках профилактических мероприятий или при комплексной терапии гипогонадизма различной этиологии.

Учитывая вышесказанное, **целью** наших исследований стало изучение влияния рчЛФ на биосинтез тестостерона и его предшественников в стероидогенезе, основные показатели белкового и липидного обмена в сыворотке крови для раскрытия механизмов активации биосинтеза тестостерона в экспериментальной модели возрастного гипогонадизма крыс-самцов.

## Материалы и методы

Исследования были проведены на нелинейных белых крысах-самцах ( $n=61$ ) разных возрастных групп, содержащихся в стандартных условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси.

Животные получали стандартный рацион, при свободном доступе к воде и пище, в соответствии с нормами содержания [1]. Все эксперименты выполнены с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными (European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimentation and other scientific purposes (ETS № 123, Strasbourg, 1986)).

В качестве экспериментальной модели возрастного гипогонадизма были использованы особи в возрасте двух лет массой  $480\pm 30$  г, что примерно соответствует 60-летнему возрасту человека [5].

Согласно условиям эксперимента, было сформировано пять групп ( $n=10-14$ ):

1-я группа – половозрелые крысы-самцы (2 мес.) массой  $250\pm 30$  г, которые содержались на стандартном рационе и получали ежедневно *per os* изотонический р-р NaCl в объеме 0,1 мл;

2-я и 4-я группа – контроль, особи в возрасте двух лет, которые находились на опыте в течение одного и 2,5 мес. и получали ежедневно *per os* изотонический р-р NaCl в объеме 0,1 мл (возрастной гипогонадизм);

3-я и 5-я группа – крысы-самцы в возрасте двух лет, которые помимо стандартного рациона питания ежедневно получали *per os* рчЛФ в дозе



100 мг/кг в объеме 0,1 мл на протяжении одного и 2,5 мес.

Животных, лишенных утреннего кормления, выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом, осуществляли забор крови, образцов гипоталамуса (n=9-12) и семенников (n=9-11). После получения сыворотки определяли уровни стероидных гормонов и некоторые показатели белкового и липидного обмена.

Ткань гипоталамуса помещали в среду, состоящую из 0,25 М сахарозы, 0,5 мМ ЭДТА, 10 мМ Трис (рН 8,0) в соотношении 1:10 (вес/объем), которую затем гомогенизировали и центрифугировали при 12000 g в течение 10 мин. Семенники помещали в 0,01 М К<sub>2</sub>Na-фосфатный буфер (рН 7,4) с 1,15% KCl в соотношении 1:10 (вес/объем), затем гомогенизировали и центрифугировали при 12000 g в течение 20 мин.

Содержание общего и свободного тестостерона, эстрадиола, прогестерона и 17-ОН прогестерона, ЛГ и ФСГ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирмы «Хема» (Россия), в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), общего белка и альбумина изучали с помощью соответствующих наборов НТПК «Анализ Х» (Беларусь), ЧПУП «Диасенс» (Беларусь), RANDOX (Великобритания). Отношение тестостерон/эстрадиол в сыворотке крови устанавливали расчетным путем.

Экспериментальные данные обработаны с помощью программ Microsoft

Excel, Origin 6.1 и представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля – 25%; 75%). Нормальность распределения показателей проверяли при помощи теста Шапиро-Уилка. Для сравнения групп по одному признаку применяли U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок с использованием пакета программ Statistica 6.0. Достоверным считали уровень значимости  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Анализ результатов проведенных исследований показал, что уровень общего тестостерона в сыворотке контрольной группы двухлетних крыс был достоверно ниже через 1 и 2,5 мес. на 88% и 70,9% соответственно по отношению к двухмесячным особям (рис. 1А).

Содержание общего тестостерона в сыворотке крови двухлетних крыс спустя 1 и 2,5 мес. получения рЧЛФ достоверно возрастало в 3,4 и 5,1 раза по сравнению с контрольными «возрастными» особями. Аналогичные изменения происходили и с уровнем свободного тестостерона в сыворотке. Концентрация анализируемого показателя статистически значимо увеличивалась во всех опытных группах на 61,2% и 119,1% (3-я и 5-я группа соответственно) по отношению к контрольной группе двухлетних животных, что указывает на возрастающую долю именно биологически активного андрогена (рис. 1Б). Курсовое кормление рЧЛФ на протяжении 2,5 мес. стимулировало значительный рост концентрации свободного тестостерона (на 171,3%) в сыворотке крови по отношению к молодым особям.

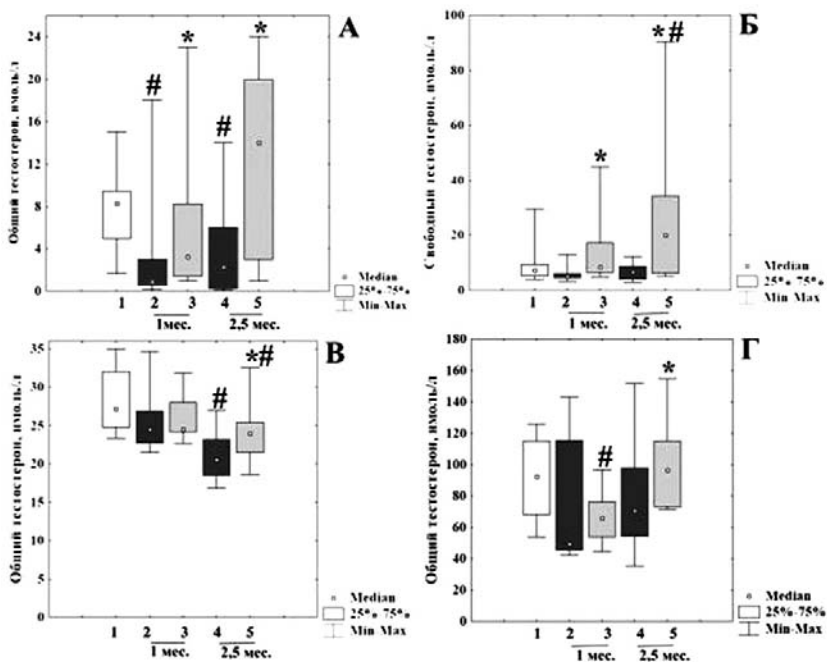


Рис. 1. Уровень общего (А) и свободного тестостерона (Б) в сыворотке, гомогенате тканей гипоталамуса (В) и семенников (Г) крыс после перорального введения рекомбинантного лактоферрина человека в течение 1 и 2,5 мес.

Примечание: 1 – контрольная группа (двухмесячные крысы); 2 и 4 – контрольная группа (двухлетние крысы); 3 и 5 – опытная группа (двухлетние крысы), получающая рчЛФ *per os* в концентрации 100 мг/кг на протяжении 1 и 2,5 мес. соответственно.

# – достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) от контрольной группы двухмесячных крыс;

\* – достоверные отличия от контрольной группы двухлетних крыс (Me, 25%; 75%).

Содержание общего тестостерона в гипоталамусе статистически значимо уменьшалось в 4-й группе на 24,4% по сравнению с контрольными двухмесячными крысами (рис. 1В). Также наблюдалась тенденция к снижению данного показателя в семенниках на 46,8% и 23,8% (2-я и 4-я группа соответственно) по отношению к молодым особям (рис. 1Г). Эти результаты являются свидетельством развития возрастной андрогенной недостаточности в группе двухлетних крыс, за счет ослабления синтезирующей и/или секреторирующей способности эндокриноцитов семенников.

Напротив, количество общего тестостерона в гипоталамусе и семенниках двухлетних крыс, получавших рчЛФ на протяжении 2,5 мес., статистически значимо увеличивалось на 17,1% и 37,2% соответственно по сравнению с контрольными «возрастными» особями (рис. 1Г). Рост уровня изучаемого андрогена в семенниках может свидетельствовать об активации биосинтеза тестостерона в клетках Лейдига. Отмеченное повышение уровня общего тестостерона в гипоталамусе связано, возможно, с активацией механизмов регуляции синтеза тестостерона по типу обратной связи на гипоталамическом уровне.

Содержание прогестерона и 17-ОН прогестерона в сыворотке крови двухлетних крыс (4-я группа) значительно снижалось на 60,7% и 21,8% соответственно по отношению к контрольной группе двухмесячных крыс (рис. 2А, Б), что может происходить из-за уменьшения активности или синтеза соответствующих ферментов метаболического пути образования тестостерона (3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и 17 $\alpha$ -гидроксилазы соответственно) в клетках Лейдига с возрастом [7].

После курсового приема рчЛФ двухлетними особями не было обнаружено существенных изменений содержания прогестерона и 17-ОН прогестерона в сыворотке крови.

Концентрация эстрадиола значительно возрастала во всех контрольных группах на 24,7% и 36% (2-я и 4-я группа соответственно) по сравнению с молодыми особями (рис. 2В). Указанные изменения, возможно, связаны с возрастным увеличением активности или синтеза ароматазы, которая конвертирует тестостерон в эстрадиол.

При анализе уровня эстрадиола в сыворотке экспериментальных животных после одного и 2,5 мес. перорального введения рчЛФ было выявлено, что данный показатель имел тенденцию к снижению на 9,1% и 14,6% соответственно по сравнению с контрольными «возрастными» крысами.

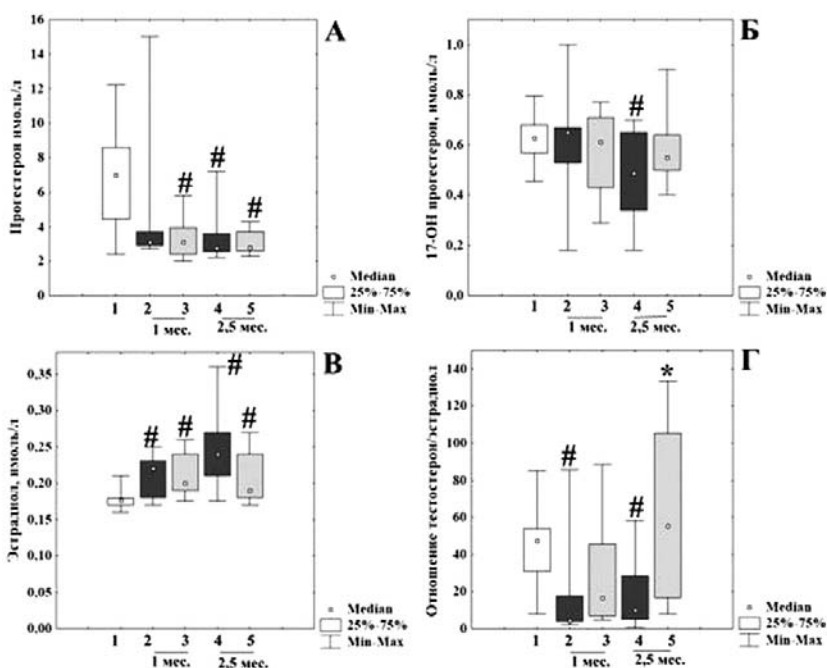


Рис. 2. Содержание прогестерона (А), 17-ОН прогестерона (Б), эстрадиола (В) и отношение тестостерон/эстрадиола (Г) в сыворотке крови крыс после перорального введения рекомбинантного лактоферрина человека в течение 1 и 2,5 мес.

Примечания – как на рис. 1.

Тестостерон/эстрадиоловый индекс двухлетних животных достоверно уменьшался через 1 и 2,5 мес. (в 11,4 и 4,7 раза соответственно) по отношению к молодым особям (рис. 2Г). Напротив, данный показатель возрастал ( $p < 0,05$ ) в группе, получавшей анализируемый белок на протяжении 2,5 мес., в 5,5 раза по сравнению с контрольной группой двухлетних крыс, восстанавливаясь до значений молодых особей.

Изучение содержания гонадотропных гормонов в сыворотке крови показало, что уровни ФСГ и ЛГ значительно не изменялись во всех контрольных «возрастных» группах по отношению к двухмесячным животным (табл. 1). Полученные результаты согласуются с литературными данными, в которых указывается, что при возрастном гипогонадизме концентрация сывороточного ЛГ растет незначительно или не меняется вовсе, что связано со снижением чувствительности клеток

Лейдига к данному гонадотропину [18].

Исследование уровня ФСГ в сыворотке животных 5-й группы показало тенденцию к уменьшению изучаемого показателя на 42,3%, а содержание ЛГ достоверно падало на 26,4% по сравнению с контрольной группой двухлетних крыс.

Наши результаты свидетельствуют о том, что рчЛФ оказывает влияние на центральные механизмы регуляции уровня циркулирующего тестостерона. Существует вероятность того, что рассматриваемый белок может участвовать в восстановлении чувствительности эндокриноцитов двухлетних крыс к ЛГ.

Показано, что уровень общего холестерина в сыворотке крови достоверно увеличивался во 2-й группе на 12,2% по сравнению с молодыми особями (табл. 2), что является характерным для стареющего организма [17].

Таблица 1

Уровень ФСГ и ЛГ в сыворотке крови крыс после перорального введения рекомбинантного лактоферрина человека в течение 1 и 2,5 мес.

Гормон	Контроль, двухмесячные крысы (1-я группа)	Экспериментальная модель возрастного гипогонадизма (двухлетние крысы)			
		через 1 мес.		через 2,5 мес.	
		Контроль (2-я группа)	рчЛФ, 100 мг/кг (3-я группа)	Контроль (4-я группа)	рчЛФ, 100 мг/кг (5-я группа)
ФСГ, МЕ/мл	0,37 (0,28;0,90)	0,50 (0,19;0,89)	0,45 (0,16;0,58)	0,52 (0,17;0,66)	0,30 (0,13;0,57)
ЛГ, МЕ/мл	0,50 (0,28;0,63)	0,36 (0,30;0,61)	0,40 (0,25;0,57)	0,53 (0,35;1,00)	0,39* (0,15;0,49)

Примечание: \* – достоверные отличия от контрольной группы двухлетних крыс,  $p < 0,05$  (Me, 25%;75%).

Таблица 2

Уровень некоторых показателей липидного и белкового обмена в сыворотке крови крыс после перорального введения рекомбинантного лактоферрина человека в течение 1 и 2,5 мес.

Гормон	Контроль, двухмесячные крысы (1-я группа)	Экспериментальная модель возрастного гипогонадизма (двухлетние крысы)			
		через 1 мес.		через 2,5 мес.	
		Контроль (2-я группа)	рЧЛФ, 100 мг/кг (3-я группа)	Контроль (4-я группа)	рЧЛФ, 100 мг/кг (5-я группа)
Общий холестерин, ммоль/л	1,34 (1,20;1,45)	1,50 (1,38;1,58)#	1,47 (1,34;1,67)#	1,40 (1,24;1,46)	1,52 (1,39;1,70)*#
Триглицериды, ммоль/л	1,21 (1,13;1,46)	1,13 (0,89;1,42)	1,09 (0,99;1,11)#	1,30 (1,06;1,63)	1,20 (0,92;1,41)
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,69 (0,40;0,78)	0,90 (0,69;1,08)	0,91 (0,69;0,96)#	0,63 (0,53;0,77)	0,91 (0,71;1,11)*#
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,18 (0,17;0,21)	0,12 (0,11;0,17)#	0,13 (0,12;0,14)#	0,10 (0,09;0,12)#	0,10 (0,09;0,12)#
Альбумин, г/л	37,43 (35,71;39,60)	37,32 (29,76;40,41)	36,74 (32,39;39,83)	32,22 (29,65;4,68)#	35,14 (29,42;38,80)
Общий белок, г/л	73,02 (70,00;75,62)	75,87 (73,91;77,39)	76,30 (72,61;77,83)	71,30 (70,22;73,48)	73,04 (70,87;73,91)

Примечание: # – достоверные отличия от контрольной группы двухмесячных крыс;

\* – достоверные отличия от контрольной группы двухлетних крыс,  $p < 0,05$  (Ме, 25%; 75%).

Существуют убедительные доказательства того, что снижение уровня тестостерона с возрастом связано с угнетением транспорта холестерина в митохондрии, где и происходит основной биосинтез стероидных гормонов. Подавление транспорта в клетках Лейдига происходит за счет уменьшения экспрессии двух белков-переносчиков (стероидогенного острого регуляторного белка (STAR) и белка-транслокатора (TSPO)), играющих важную роль в перемещении холестерина к внутренней мембране митохондрий [8].

Количество общего холестерина достоверно повышалось на 8,7% в группе

двухлетних крыс, получавших рЧЛФ на протяжении 2,5 мес. Напротив, содержание триглицеридов уменьшалось ( $p < 0,05$ ) в 3-й группе на 9,6% по отношению к молодым особям, свидетельствуя о проявлении тестостероном анаболических свойств, посредством усиления гидролиза триглицеридов, за счет изменения активности гормон-чувствительной липазы [16].

Известно, что липопротеины плазмы являются одним из главных источников холестерина, задействованного в биосинтезе стероидных гормонов [6]. При изучении влияния рЧЛФ на уровень ХС ЛПНП было показано, что кон-

центрация данного показателя достоверно увеличивалась (на 43%) в группе крыс, получавших изучаемый белок в течение 2,5 мес., по отношению к двухлетним животным. Вместе с тем содержание ХС ЛПНП возрастало ( $p < 0,05$ ) во всех экспериментальных группах, получавших рчЛФ, по сравнению с молодыми крысами.

Также было выявлено статистически значимое снижение уровня ХС ЛПВП во 2-й и 4-й группах (на 37,9% и 48,1% соответственно) по отношению к двухмесячным крысам, что может быть следствием возрастных нарушений липидного обмена.

Определение содержания основных показателей белкового обмена показало, что количество альбумина в 4-й группе уменьшалось на 13,9% ( $p < 0,05$ ). Возможно, указанные альтерации связаны с возрастными изменениями белоксинтезирующей функции печени, и, хотя уровень общего белка, по нашим результатам, существенно не изменился по отношению к молодым особям, данный факт можно объяснить возрастным увеличением глобулинов и белков острой фазы, которые нивелируют уменьшение уровня альбумина [3].

Уровень общего белка и альбумина в группах, получавших рчЛФ, существенно не изменялся, хотя и имел тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой двухлетних крыс.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что с возрастом наблюдается снижение ( $p < 0,05$ ) уровня тестостерона и некоторых его предшественников (прогестерон и 17-ОН прогестерон). На фоне описанных процессов происходил рост ( $p < 0,05$ ) содержания эстрадиола в сыворотке

крови, следствием чего являлось достоверное понижение тестостерон/эстрадиолового индекса в группе двухлетних крыс на протяжении всего эксперимента. В свою очередь, в указанной экспериментальной модели андрогенного дефицита наблюдались сопутствующие метаболические сдвиги в белковом и липидном обмене.

Содержание гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) в сыворотке двухлетних крыс не изменялось по отношению к молодым животным. Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых указывается, что при возрастном гипогонадизме концентрация сывороточного ЛГ практически не изменяется [19]. Известно, что количество сайтов связывания данного гормона значительно уменьшается с возрастом. Такое изменение может способствовать угнетению гормонального индуцированного синтеза цАМФ. В результате происходит подавление процесса стероидогенеза уже на первом его этапе (отщепление боковой цепи холестерина). Показано, что сокращение продукции цАМФ является результатом дефекта связи рецептора ЛГ с аденилатциклазой через G-белок [8].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что возрастные изменения продукции тестостерона, возможно, связаны, во-первых, с нарушением транспорта холестерина к митохондриям, из-за уменьшения экспрессии специфических белков-переносчиков (STAR и TSPO), во-вторых, происходит снижение активности или синтеза ферментов стероидогенеза, или, в-третьих, наблюдается дефицит ЛГ рецепторов на эндокриноцитах. Любой из этих дефектов объясняет снижение способности

клеток Лейдига синтезировать тестостерон в ответ на ЛГ.

В свою очередь, при длительном пероральном введении рчЛФ происходила активация биосинтеза тестостерона у двухлетних особей, с восстановлением его уровня до физиологических показателей двухмесячных животных. При этом наблюдалось достоверное снижение содержания ЛГ, что указывает на непосредственное и/или опосредованное влияние изучаемого белка на центральные механизмы регуляции циркулирующего андрогена по принципу обратной связи. Возможно, рчЛФ участвует в восстановлении чувствительности эндокриноцитов двухлетних крыс к ЛГ.

### Заключение

Системное введение *per os* рекомбинантного лактоферрина человека экспериментальным животным оказывало значительное стимулирующее действие на биосинтез тестостерона у двухлетних особей, нормализуя его уровень до физиологических значений молодых крыс. При этом происходило достоверное понижение сывороточного содержания лютеинизирующего (но не фолликулостимулирующего) гормона на 26,4% по сравнению с контрольной группой двухлетних животных.

Таким образом, впервые показана возможность нормализации рекомбинантным лактоферрином человека гормональных изменений, связанных с возрастным андрогенным дефицитом. По предварительным данным авторов, принципиальным отличием от существующих препаратов на основе андрогенов (как натуральных, так и синтетических) для коррекции данной патологии является то, что после прекращения по-

требления лактоферрина не происходит подавления синтеза эндогенного тестостерона.

Наблюдаемые эффекты изучаемого трансферрина являются основанием для проведения дальнейших экспериментальных исследований с целью выяснения механизмов действия лактоферрина, его возможного использования не только для коррекции андрогенного дефицита при возрастном гипогонадизме, но и при патологиях ЦНС, связанных с нарушением стероидогенеза (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и рассеянный склероз).

**Работа выполнена при поддержке Белорусского Фонда фундаментальных исследований (договор № М15-105 от 4 мая 2015 г).**

### Список литературы

1. *Западнюк А.П. и др.* Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте. - Киев: Вища школа. - 1983. - 383 с.
2. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А.* Практическая андрология. - М.: Практическая медицина. - 2009. - 399 с.
3. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики. - М.: Издат. группа ГЭОТАР-Медиа. - 2007. - 822 с.
4. *Лукашевич В.С., Будевич А.И., Семак И.В. и др.* Получение рекомбинантного лактоферрина человека из молока коз-производителей и его физиологические эффекты // Доклады НАН Беларуси. - 2016. - Т. 60. - № 1. - С. 72-81.
5. *Andreollo N.A., Santos E.F., Araújo M.R., Lopes L.R.* Rat's age versus human's age: what is the relationship? // Arq. Bras. Cir. Dig. - 2012. - Vol. 25. - P. 49-51.
6. *Azhar S., Reaven E.* Scavenger receptor class BI and selective cholesteryl ester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis // Mol. cell endocrinol. - 2002. - Vol. 195. - P. 1-26.
7. *Basaria S.* Male hypogonadism // Lancet. - 2014. - Vol. 383. - P. 1250-63.

8. *Chen H., Ge R.S., Zirkin B.R.* Leydig cells: From stem cells to aging // *Mol. cell endocrinol.* - 2009. - Vol. 306. - P. 9-16.
9. *Chu L.W., Tam S., Wong R.L., et al.* Bioavailable testosterone predicts a lower risk of Alzheimer's disease in older men // *J. Alzheimers Dis.* - 2010. - Vol. 21. - P. 1335-45.
10. *Coss C.C., Jones A., Hancock M.L., et al.* Selective androgen receptor modulators for the treatment of late onset male hypogonadism // *Asian J. Androl.* - 2014. - Vol. 16. - P. 256-261.
11. *Goldman I.L., Georgieva S.G., Gurskiy Y.G., et al.* Production of human lactoferrin in animal milk // *Biochem. cell biol.* - 2012. - Vol. 90. - P. 513-519.
12. *Inamori M., Togawa J., Matsumoto S., et al.* Protective effect of lactoferrin on acute acid reflux-induced esophageal mucosal damage // *Hepatogastroenterology.* - 2014. - Vol. 61. - P. 1595-1600.
13. *Jia H., Sullivan C.T., McCoy S.C., et al.* Review of health risks of low testosterone and testosterone administration // *World J. Clin. cases.* - 2015. - Vol. 3. - P. 338-344.
14. *Khasnavis S., Ghosh A., Roy A., Pahan K.* Castration induces Parkinson disease pathologies in young male mice via inducible nitric-oxide synthase // *J. Biol. chem.* - 2013. - Vol. 288. - P. 20843-55.
15. *Kloner R.A., Carson C. 3rd, Dobs A., et al.* Testosterone and cardiovascular disease // *J. Am. coll. cardiol.* - 2016. - Vol. 67. - P. 545-557.
16. *Langfort J., Jagsz S., Dobrzyn P., et al.* Testosterone affects hormone-sensitive lipase (HSL) activity and lipid metabolism in the left ventricle // *Biochem. biophys. res. commun.* - 2010. - Vol. 399. - P. 670-676.
17. *Parini P., Angelin B., Rudling M.* Cholesterol and lipoprotein metabolism in aging: reversal of hypercholesterolemia by growth hormone treatment in old rats // *Arterioscler. thromb. vasc. biol.* - 1999. - Vol. 19. - P. 832-839.
18. *Saad F., Yassin A., Haider A., et al.* Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men // *Korean J. Urol.* - 2015. - Vol. 56. - P. 310-317.
19. *Surampudi P.N., Wang C., Swerdloff R.* Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy // *Int J Endocrinol.* - 2012. - Vol. 2012. - P. 1-20.
20. *Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations // *Eur. J. Endocrinol.* - 2008. - Vol. 159. - P. 507-514.
21. *Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., et al.* Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European male aging study // *J. Clin. endocrinol. metab.* - 2008. - Vol. 93. - P. 2737-45.

## Correction of hormonal and metabolic changes of age-specific hypogonadism in male rats with recombinant human lactoferrin

Yu.A. Rudnichenko, V.S. Lukashevich, I.V. Zalutskiy

Our study of the rat model of age-related hypogonadism revealed reduced serum levels of testosterone and some its predecessors in steroidogenesis (progesterone and 17-OH progesterone). Against this background, there was an increase of estradiol, resulting in a significant decrease of testosterone/estradiol index in 2-year rats during the experiment.

Systemic administration *per os* of recombinant human lactoferrin to experimental animals had a significant stimulatory effect on testosterone biosynthesis in 2-year-olds, restoring it to the level of physiological values in young rats. Alongside with this, there also occurred a significant decrease in serum levels of luteinizing (not follicle stimulating) hormone – by 26,4% as compared with the control group of 2 year old animals.

**Key words:** age-related hypogonadism, recombinant human lactoferrin, testosterone, steroidogenesis, lipid and protein metabolism.



---

## Правила направления, рецензирования и опубликования научных статей в журнале «Биомедицина»

### 1. Порядок направления и опубликования статей в рецензируемом издании

1.1. Журнал «Биомедицина» публикует статьи обзорного, экспериментального и учебно-методического плана, не публиковавшиеся ранее в других изданиях. В приоритетном порядке печатаются статьи, посвящённые биологическому, математическому и комплексному моделированию. Особое внимание уделяется вопросам генетической, микробиологической, экологической стандартизации лабораторных животных в соответствии с рекомендациями GLP и российскими нормативами. Принимаются рукописи, касающиеся доклинических и клинических испытаний лекарственных препаратов, выполненных на классических и альтернативных биологических объектах. Публикуются работы по внедрению в лабораторную практику новых видов животных-моделей, представляющих ценность для биомедицинских исследований в качестве тест-систем, биологических объектов, моделирующих патологические состояния человека, продуцентов вакцин и сывороток клеточных культур, органов и тканей для ксенотрансплантации. Рассматриваются проблемы обеспечения репрезентативности, воспроизводимости и экстраполяции на человека данных, полученных в биомедицинских экспериментах на животных. Значительное

место отводится статьям по разработке и внедрению новых биомедицинских технологий.

### 1.2. Рубрикация журнала:

- Обзоры;
- Оригинальные статьи;
- Краткие сообщения;
- Практикум;
- Нормативные документы.

В рубрике «Обзоры» публикуются обзоры научной литературы по темам, соответствующим профилю журнала, методологические статьи (максимальный объём рукописи – до 12 стр., максимальное количество ссылок – до 35).

В рубрике «Оригинальные статьи» печатаются труды, отражающие результаты завершённых исследований (до 10 стр., до 25 ссылок).

В «Кратких сообщениях» приводятся завершённые фрагменты работ, представляющие самостоятельный интерес (до 4 стр., до 15 ссылок).

«Практикум» – учебно-методический раздел, где помещаются описания используемых в биомедицине методик, новых технологий (до 6 стр., до 10 ссылок).

В разделе «Нормативные документы» печатаются правила обращения с лабораторными животными, отечественные и международные законодательные акты, регламентирующие использование биомоделей в экспериментах (до 3 стр.).

### 1.3. Актуальные разделы журнала:

- Новые биомедицинские технологии;
- Релевантное и альтернативное биомоделирование;
- Методы биомедицинских исследований;
- Лабораторные животные;
- Генетика лабораторных животных;
- Доклинические исследования новых медицинских технологий;
- Клинические исследования новых медицинских технологий;
- Работоспособность и выносливость в спортивной биомедицине;
- Новые регуляторные пептиды;
- Фармаконутриенты и спортивное питание;
- Информационные материалы и нормативные документы.

### 1.4. Общие требования к оформлению

1.4.1. Статью следует представлять в двух экземплярах с электронной версией текста, набранной в программе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, кегль 12 на одной стороне листа с интервалом 1 между строками и полями 2,5 см со всех сторон. Нумерация страниц – сверху по центру (на первой странице её номер не проставляется).

1.4.2. На первой странице следует указать:

- предполагаемую рубрику журнала;
- название статьи;
- инициалы и фамилии авторов;
- учреждения, в которых была проведена работа;
- город или населённый пункт.

На той же странице печатается реферат (не более 250 слов) и ключевые слова (не более 6 слов). Латинские названия должны быть выделены курсивом.

1.4.3. В конце статьи приводится список цитированной литературы (см. «Литература») и ставятся собственноручные подписи всех авторов рукописи. На отдельных листах печатаются таблицы, иллюстративный материал, подписи к рисункам, а также реферат и ключевые слова на английском языке.

1.4.4. К рукописи прилагают сопроводительное письмо от учреждения, направившего работу, и на отдельном листе – фамилию, имя, отчество автора, осуществляющего связь с редакцией, его почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.

1.4.5. Статьи, написанные по результатам экспериментальных исследований, должны (если это возможно) строиться по схеме: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты исследований», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список литературы». Для работ, предназначенных для рубрики «Краткие сообщения», раздел «Обсуждение результатов» необязателен, а количество литературных ссылок должно быть минимальным. Форма изложения обзорных и теоретических статей – свободная.

1.4.6. Статьи, описывающие исследования, выполненные на экспериментальных животных или альтернативных биологических объектах, в разделе «Материалы и методы» должны содержать следующую информацию: организм, орган, ткань, клеточная культура, микробная культура, субклеточный, молекулярный уровень экспериментальных объектов.

---

В тех работах, где были использованы лабораторные животные, следует указать:

- биологический вид;
- пол;
- возраст;
- массу животного;
- генетический статус: инбредные линии, популяции нелинейных животных гибриды, генетически модифицированные организмы (трансгенные, нокаутные);
- источник, откуда получены животные;
- микробиологический статус: гнотобиоты, SPF, конвенциональные;
- условия содержания: виварий, изолятор, барьерная система, тип клеток, плотность посадки животных, режим кормления и поения.

1.4.7. Статистическая обработка результатов и таблицы

Таблицы должны содержать только обобщённые и статистически обработанные материалы исследования. Следует указать метод обработки результатов и необходимые для расчётов исходные данные. Информация, представленная в таблицах, не должна повторяться в тексте статьи. Таблицы должны быть пронумерованы и озаглавлены. Они печатаются на отдельных листах, а в тексте в круглых скобках дается ссылка на них, например: (табл. 1).

1.4.8. Иллюстративный материал

Рисунки не должны дублировать материалы таблиц. Все обозначения на них необходимо сопровождать пояснениями в подписи к рисунку. Иллюстрации следует пронумеровать в порядке

их упоминания в тексте. На обороте каждого рисунка или фотографии должны быть указаны (карандашом) фамилии авторов, название статьи, номер рисунка, «верх». Подписи к рисункам даются общим списком на отдельной странице.

Для микрофотографий полагается указать способ фиксации образцов и увеличение. На полях рукописи следует проставить (карандашом) номера таблиц и рисунков напротив тех мест в тексте, где желательно их поместить.

Требования к иллюстрациям на дисках или компакт-дисках:

- чёрно-белая графика – разрешение: не менее 600 точек на дюйм, формат: EPS или TIFF;
- полутоновые и цветные изображения – разрешение не менее 300 точек на дюйм, формат EPS или TIFF;
- диаграммы и графики (векторные изображения) представляются в собственном формате программы Adobe Illustrator, FreeHand или CorelDraw или в формате EPS с приложением исходных (табличных) данных, по которым построены графики/диаграммы.

1.4.9. Сокращения

Помимо общепринятых, допускается использование не более трёх сокращений терминов, с обязательным указанием полного названия (в скобках) при первом упоминании в тексте.

1.4.10. Литература

Цитируемая в статье литература приводится общим списком в конце статьи в алфавитном порядке (вначале – на русском, затем – на иностранных языках). Ссылки на цитируемую литературу в тексте статьи отмечаются порядковым номером работы в списке литературы,

заклѳченнѳм в квадратные скобки. Фамилии иностранных авторов указываются (если это необходимо) в тексте на русском языке, при первом упоминании приводится их написание на языке оригинала в круглых скобках.

В списке литературы приводятся:

- для книг: фамилии и инициалы всех авторов, название, место издания, название издательства, год издания, цитируемые страницы, либо общее количество страниц в книге (если текст статьи содержит несколько ссылок на данную книгу).

Пример:

**1. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В.** Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. - М.-Воронеж: ИСТОКИ. - 2004. - С. 232.

- для главы (статьи) в книге: фамилии и инициалы авторов главы, название главы, название книги, фамилии и инициалы редакторов, место издания, название издательства, год издания, первая и последняя страницы главы.

Пример:

**2. Авербах М.М., Мороз А.М.** Естественная резистентность к туберкулезу и некоторые вопросы иммуногенетики // В кн.: Иммунология и иммунопатология туберкулеза. – М.: Медицина. - 1976. - С. 106-116.

- для статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов, название статьи, наименование журнала, год, том (выпуск), номер, первая и последняя страницы статьи.

Пример:

**3. Каркищенко Н.Н.** Концептуальное пространство и топологические структуры биомедицины // Биомедицина. - 2005. - № 1. - С. 5-17.

- для сайта: ссылка на страницу в сети Интернет.

Пример:

<http://www.nih.gov/science/models/mouse/knockout/index.html>.

### 1.5. Корректурa

Рукописи, не отвечающие перечисленным правилам, не рассматриваются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право принимать решение о публикации рукописи, производить редакционные изменения и сокращения, стилистическую правку, а также переносить статью в другую рубрику или номер журнала. Все рукописи направляются на внешнее рецензирование.

### 1.6. Плата за публикацию и гонорар авторам

За публикацию статей плата не взимается и гонорар не выплачивается. После опубликования статьи авторам высылается бесплатно один экземпляр журнала.

### 1.7. Адрес редакции

Рукописи направлять по адресу: 143442 Московская обл., Красногорский р-н, п/о Отрадное, пос. Светлые горы, вл. 1. ФГБУН НЦБМТ ФМБА, редакция журнала «Биомедицина».

## 2. Порядок рецензирования статей, направленных в редакцию рецензируемого издания

2.1. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят независимое рецензирование.

2.2. Рукопись научной статьи, поступившая в редакцию журнала «Биомедицина», рассматривается ответственным секретарѳм на предмет соответствия профилю журнала, требованиям к оформлению, регистрируется. Отв. секретарѳ

---

направляет статью на рецензирование одному или, при необходимости, двум рецензентам.

2.3. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии издания «Биомедицина», так и высококвалифицированные учёные и специалисты других организаций и предприятий, обладающие глубокими профессиональными знаниями и опытом работы по конкретному научному направлению (как правило, доктора наук, профессора) и имеющие публикации по тематике рецензируемой статьи в течение последних трёх лет.

2.4. Оплата труда рецензентов, не являющихся членами редколлегии, производится в соответствии с действующими правилами.

2.5. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд. Рецензирование проводится конфиденциально. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления рецензента о недостоверности или фальсификации материалов, изложенных в статье.

2.6. К рецензированию не привлекаются специалисты, работающие в том же учреждении, где выполнена работа.

2.7. Если в рецензии на статью имеется указание на необходимость её исправления, то статья направляется автору на доработку. В этом случае датой поступления в редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

2.8. Статья, направленная автору на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в течение месяца. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье.

2.9. Если статья по рекомендации рецензента подверглась значительной авторской переработке, она направляется на повторное рецензирование тому же рецензенту, который сделал критические замечания.

2.10. Редакция оставляет за собой право отклонения статей в случае неспособности или нежелания автора учесть пожелания редакции.

2.11. При наличии отрицательных рецензий на рукопись от двух разных рецензентов или одной рецензии на её доработанный вариант статья отвергается без рассмотрения другими членами редколлегии.

2.12. В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию.

2.13. Решение о целесообразности публикации после рецензирования принимается главным редактором, а при необходимости – редколлекцией в целом.

2.14. Ответственный секретарь доводит до сведения автора принятое решение. Максимальный срок рецензирования между датами поступления рукописи в редакцию и вынесения редколлекцией решения составляет два месяца.

---

2.15. Правила, предъявляемые к рецензиям на научную статью

Задача рецензирования – способствовать строгому отбору авторских рукописей для издания и предлагать конкретные рекомендации по их улучшению. Рецензия должна объективно оценивать научную статью и содержать всесторонний анализ её научных и методических достоинств и недостатков. Рекомендуемый объем рецензий – до 15 тыс. знаков (с пробелами), примерно до 1,5 страниц текста формата А4 12 кеглем.

2.16. Требования к содержанию рецензии на научную статью

Рецензент должен:

- определить соответствие материала, изложенного в статье, профилю журнала;
- оценить актуальность содержания статьи: соответствует ли уровень изложенного в ней материала современным достижениям науки и техники;
- оценить значимость полученных результатов исследований (научных, практических);
- указать, насколько учтены требования к оформлению материала статьи: соответствие объёма статьи, наличие аннотации на русском и английском языках, наличие списка литературы и ссылок на него в тексте, контактной информации об авторах и др.;
- дать качественную и/или количественную оценку приведённого в

статье материала (фактического, иллюстрационного);

- оценить полноту и достоверность приводимых сведений;
- оценить правильность и точность используемых (или вводимых) определений и формулировок;
- дать оценку литературного стиля изложения материала;
- дать обоснованные выводы о статье в целом, замечания, при необходимости – рекомендации по её улучшению.

Комплекс перечисленных вопросов носит общий характер. Каждая конкретная статья требует индивидуального подхода к выбору критериев её оценки.

В заключительной части рецензии по результатам анализа статьи должна быть дана чёткая рекомендация об её публикации в представленном виде, либо о необходимости её доработки или переработки (с конструктивными замечаниями), а может быть, и о нецелесообразности её издания в данном журнале.

2.17. Редакция издания направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки РФ при поступлении соответствующего запроса.

2.18. Оригиналы рецензий хранятся в издательстве и редакционной коллегии в течение пяти лет со дня публикации статей.

# Лабораторкорм

Более десяти лет коллектив нашей организации обеспечивает высококачественным **комбикормом для лабораторных животных** научные медицинские и учебные учреждения России.

## Реализуем:

- ✓ Оборудование для вивариев (клетки-стеллажи и др.);
- ✓ Подстилочный материал из древесной стружки;
- ✓ Зерно: пшеница, овес, ячмень;
- ✓ Премиксы.



**НАШИ КОРМА**  
полнорационные,  
сбалансированные по  
аминокислотному составу,  
минералам и витаминам

Доставка в любой регион России

Наш адрес: Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 9 (Виварий)  
ООО "Лабораторкорм"

Телефоны: (495) 972-99-72, 972-16-87, 648-42-39;

Телефон/факс: (499) 612-99-09;

[www.laboratorkorm.ru](http://www.laboratorkorm.ru), e-mail: [info@laboratorkorm.ru](mailto:info@laboratorkorm.ru)

на правах рекламы



## БИОМЕДИЦИНА

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»  
Филиал «Андреевка»

Филиал «Андреевка» образован на базе Центрального питомника лабораторных животных АМН СССР, который, в свою очередь, был создан в 1959 году.

Постановлением Совета Министров СССР основной задачей Филиала является получение и выращивание лабораторных животных. Филиал обеспечивает своих потребителей конвенциональными животными высокого качества, контролируруемыми по генетическим, физиологическим, морфологическим показате-

лям состояния здоровья. Все животные сертифицированы в соответствии с Положением о контроле качества лабораторных животных, питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев). С Филиалом сотрудничает более 200 потребителей лабораторных животных из России и стран СНГ. Основными потребителями являются научно-исследовательские учреждения РАН, Министерства здравоохранения РФ, Министерства обороны РФ, учебные заведения медико-биологического профиля.

### Филиал «Андреевка» предлагает следующих животных:

**I. Морские свинки:** альбиносы и пестрые.

**II. Генетически контролируемые колонии белых мышей (SHK, ICR) и крыс;** мыши SHK-самки подвержены раку молочных желез (частота заболевания выше 50%).

**III. Линейные мыши и крысы:**

– мыши линии **DBA** – имеют светло-коричневый окрас шерсти, используются в онкологических, иммунологических, нейробиологических исследованиях, для изучения нарушений вестибулярного и слухового аппаратов;

– мыши линии **BALB/C** – белого окраса, альбиносы, используются во всех медико-биологических исследованиях. Высокая частота опухолей легких, яичников и надпочечников, лимфосарком;

– мыши линии **C57BL/6** – черного окраса. Используются в изучении скелетных аномалий, дефектов развития головы и

глаз. Стандартная линия для поддержания мутаций. Чувствительны к действию канцерогенов, стафилококков, сальмонелл;

– мыши линии **CBA** – серого окраса, используются в радиологии, медико-биологических геронтологических исследованиях, для изучения спонтанных опухолей печени;

– крысы **W1STAR** – белого окраса, альбиносы. Используются для онкологических исследований, для изучения поведенческих реакций.

**IV. Межлинейные гибриды мышей:**

– **F1 CBA x C57BL/6** – шерсть серого окраса;

– **F1 C57BL/6 x DBA** – шерсть черного окраса. Гибриды F1 используются для онкологических и радиационных исследований.



141551, М.О., Солнечногорский р-н, п/о Андреевка, д. 49

Тел.: 8(495)536-09-18; 8(495)536-37-58

Факс: 8(495)536-28-33

E-mail: andreevka-kv@rambler.ru

