

ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Уважаемые читатели!

Обращаем Ваше внимание, что подписаться на журнал
можно с любого месяца по каталогу:
«Подписные издания» — официальный каталог
Почты России — подписной индекс П7985.
E-mail: podpiska@rusvrach.ru
Web-site: www.bmpcjournal.ru
www.rusvrach.ru

Научно-практический журнал



 www.bmpcjournal.ru
www.rusvrach.ru

2

т. 27, 2024

ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ, МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

№ 2,
Т. 27, 2024

Ежемесячный научно-практический журнал Основан в 1998 г. Включен в перечень ВАК
Представлен в международной реферативной базе Chemical Abstracts
Входит в состав базы Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science
Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук, по следующим научным специальностям:
1.5.4. Биохимия (биологические, медицинские науки), 1.5.6. Биотехнология (биологические науки), 1.5.21. Физиология и биохимия растений (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские, фармацевтические, биологические науки), 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские, биологические науки), 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические, биологические науки), 4.1.2. Селекция, семеноводство и биотехнология растений (биологические науки)

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

Образцова И.А., Попов С.С., Веревкин А.Н., Пашкова А.А., Крыльский Е.Д., Попова Т.Н.
Оценка апоптотических и провоспалительных процессов у больных с диабетической нейропатией..... 3

Логаткина А.В., Никифоров В.С., Терехов И.В.
Особенности взаимосвязей мелатонина с состоянием внутриклеточных регуляторов функциональной активности мононуклеарных клеток цельной крови при ишемической болезни сердца10

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Катаев С.С., Дворская О.Н., Гофенберг М.А., Поспелова А.А., Тумилович Е.Ю.
Метаболический профиль 4F-MDMB-BICA в моче человека22

Исрапилова А.И., Адиева А.А., Джафарова А.М., Абакаров Г.М., Амирханова И.В.
Антибактериальные свойства теллуриорганических соединений35

**Поздняков Д.И., Вихорь А.А., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т.,
Плетень А.П., Прокопов А.А., Татаренко-Козмина Т.Ю.**
Аналоги халкона как потенциальные средства патогенетической терапии болезни Альцгеймера:
in vitro-скрининг43

**Шереметьева А.С., Караваева Л.В., Дурнова Н.А., Шаповал О.Г.,
Мухамдиев Н.К., Раббимова Г.Т., Назирбеков М.Х.**
Сравнительный анализ химического состава эфирных масел
Thymus serpyllum L. и *Thymus marschallianus* Willd.
методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.....48

Зыкова А.В., Исаков Д.А., Кривошеков С.В.
Валидационная оценка методики количественного определения
 $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus* L. в готовой лекарственной форме.....57

ЮБИЛЕИ И ДАТЫ

Фатеева Т.В., Мизина П.Г., Крепкова Л.В., Бабенко А.Н.
К 100-летию со дня рождения Серафимы Александровны Вичкановой (1924–2017)62

 **Учредитель**
Всероссийский
научно-исследовательский институт
лекарственных
и ароматических растений

Главный редактор
Н.И. СИДЕЛЬНИКОВ академик РАН
Заместители
главного редактора
Н.Е. КУШЛИНСКИЙ академик РАН
П.Г. МИЗИНА д.фарм.н.
А.В. СКАЛЬНЫЙ д.м.н.
Ответственный секретарь
В.В. КРАСНОВ д.б.н.
Редакционная коллегия
А.Г. ГАБИБОВ академик РАН
М.П. ЕГОРОВ академик РАН
С.Б. СЕРЕДЕНИН академик РАН
В.П. ЧЕХОНИН академик РАН
А.В. ШАБРОВ академик РАН
Г. ВИКМАН (Швеция) д.б.н.
М.А. ГРИН д.х.н.
Д.Г. ДЕРЯБИН д.м.н.
В.К. КОЛХИР д.м.н.
И.И. КРАСНОК д.фарм.н.
О.А. ЛЕГОНЬКОВА д.т.н.
Е.Л. МАЛАНКИНА д.с.-х.н.
А.И. МОРОЗОВ д.с.-х.н.
В.С. ПОКРОВСКИЙ д.м.н.
О.Л. САЙБЕЛЬ д.фарм.н.
Е.И. САКАНЯН д.фарм.н.
М.В. СТОГОВ д.б.н.
А.А. ТИНЬКОВ д.м.н.
В. ЮРИШИЧ д.м.н.
(Сербия)
ЮХА-ПЕККА САЛМИНЕН д.х.н.
(Финляндия)
А.Р. ГРАБЕКЛИС к.б.н.
О.А. СЕМКИНА к.фарм.н.

 **Издатель**
ООО Издательский дом
«Русский врач»

Отдел подписки:
Телефон: 8-499-242-29-28
E-mail: podpiska@rusvrach.ru

Web-site:
rusvrach.ru
bmfc.rusvrach.ru
E-mail: verstka@rusvrach.ru

Отпечатано в типографии:
ИП «Кубатина Татьяна
Александровна», 125413, Москва,
ул. Онежская, д. 24 стр. 2

Адрес издателя и редакции:
Москва, ул. Большая Черемушкин-
ская, д. 2, корп. 4
Телефон: (916)-945-41-14

Отдел рекламы:
Данилова Надежда Григорьевна
Телефон: (915) 313-32-22
E-mail: pr-median@ya.ru

Выход в свет 26.02.24
Цена свободная

Свидетельство о регистрации:
ПИ № ФС 77-86405
от 11.12.2023

<https://doi.org/10.29296/25877313-2024-02>

ISSN 1560-9596
eISSN 2587-7313

PROBLEMS OF BIOLOGICAL, MEDICAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

The monthly scientific journal

Founded in 1998 г.

Presented in the International Database Chemical Abstracts

It is included in the database of the Russian Science Citation Index (RSCI)

on the platform of Web of Science

№2,

V. 27, 2024

TABLE OF CONTENTS

MEDICAL CHEMISTRY

- Obraztsova I.A., Popov S.S., Verevkin A.N., Pashkova A.A., Kryl'skii E.D., Popova T.N.**
Apoptotic and proinflammatory processes estimation in patients with diabetic neuropathy 3
- Logatkina A.V., Nikiforov V.S., Terekhov I.V.**
Features of relations of melatonin with the state of intracellular regulators of the functional activity
of whole blood mononuclear cells in coronary heart disease10

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

- Kataev S.S., Dvorskaya O.N., Gofenberg M.A., Pospelova A.A., Tumilovich E.Yu.**
Metabolic profile of 4F-MDMB-BICA in human urine22
- Israpilova A.I., Adieva A.A., Jafarova A.M., Abakarov G.M., Amirkhanova I.V.**
Antibacterial properties of organotellurium compounds35
- Pozdnyakov D.I., Vikhor A.A., Rukovitsina V.M., Oganessian E.T.,
Pleten A.P., Prokopov A.A., Tatarenko-Kozmina T.Yu.**
Chalcone analogues as potential medicines of pathogenetic therapy of Alzheimer's disease:
in vitro screening43
- Sheremetyeva A.S., Karavaeva L.V., Durnova N.A., Shapoval O.G.,
Mukhamadiev N.Q., Rabbimova G.T., Nazirbekov M.H.**
Comparative analysis of chemical composition of *Thymus serpyllum* L. and *Thymus marschallianus* Willd.
essential oils by gas-liquid chromatography with mass spectrometry detection48
- Zykova A.V., Isakov D.A., Krivoshechekov S.V.**
Validation evaluation of the method of quantitative determination
of $\alpha(1,2)$ -L-rhamno- $\alpha(1,4)$ -D-galactopyranosyluronane *Acorus calamus* L. in dosage form57

JUBILEE AND DATE

- Fateeva T.V., Mizina P.G., Krepkova L.V., Babenko A.N.**
On the 100th anniversary of the birth of Serafima Alexandrovna Vichkanova (1924–2017)62

**Founder**
All-Russian
Scientific Research Institute
of Medicinal and Aromatic Plants

Editor-in-Chief
N.I. SIDELNIKOV academician RAS

Deputy Editor
N.Ye. KUSHLINSKII academician RAS
P.G. MIZINA Dr.Sc. (Pharm.)
A.V. SKALNY Dr.Sc. (Med.)

Executive Secretary
V.V. KRASNOV Dr.Sc. (Biol.)

Editorial board
A.G. GABIBOV academician RAS
M.P. EGOROV academician RAS
S.B. SEREDENIN academician RAS
V.P. CHEKHONIN academician RAS
A.V. SHABROV academician RAS
G. WIKMAN (Sweden) Dr.Sc. (Biol.)
M.A. GRIN Dr.Sc. (Chem.)
D.G. DERYABIN Dr.Sc. (Med.)
V.K. KOLKHIR Dr.Sc. (Med.)
I.I. KRASNYYUK Dr.Sc. (Pharm.)
O.A. LEGONKOVA Dr.Sc. (Eng.)
E.L. MALANKINA Dr.Sc. (Agric.)
A.I. MOROZOV Dr.Sc. (Agric.)
V.S. POKROVSKY Dr.Sc. (Med.)
O.L. SAIBEL Dr.Sc. (Pharm.)
Ye.I. SAKANYAN Dr.Sc. (Pharm.)
M.V. STOGOV Dr.Sc. (Biol.)
A.A. TINKOV Dr.Sc. (Med.)
V. JURISIC Dr.Sc. (Med.)
(Serbia)
JUHA-PEKKA SALMINEN Dr.Sc. (Chem.)
(Finland)
A.R. GRABEKELIS Ph.D. (Biol.)
O.A. SEMKINA Ph.D. (Pharm.)

**Publisher**
Publishing House
«Russkiy Vrach»

Department of subscription:

Tel.: 8-499-242-29-28
E-mail: podpiska@rusvrach.ru

Web-site:

rusvrach.ru
bmfc.rusvrach.ru
E-mail: verstka@rusvrach.ru

Printed at:

Individual Entrepreneur «Kubatina
Tatiana Aleksandrovna» 125413, Moscow,
st. Onezhskaya, 24 building 2

Certificate of registration:

No ФС 77-86405
on 11.12.2023

Address of the Editorial office and publisher:

Bolshaya Cheremushkinskaya str., 2, building 4,
Moscow,
Tel.: (916)-945-41-14

Department of marketing:

Danilova N.G.
Tel.: (915) 313-32-22
E-mail: pr-median@ya.ru

Signed for publication

26.02.24

«Podpisniye izdaniya» catalogue index – П7985

ОЦЕНКА АПОПТОТИЧЕСКИХ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

И.А. Образцова

аспирант, кафедра поликлинической терапии,
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (г. Воронеж, Россия)

С.С. Попов

д.м.н., доцент, кафедра организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии,
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (г. Воронеж, Россия)

А.Н. Вережкин

к.б.н., доцент, кафедра медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии,
Воронежский государственный университет (г. Воронеж, Россия)

E-mail: wer.all@mail.ru

А.А. Пашкова

д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии,
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (г. Воронеж, Россия)

Е.Д. Крыльский

к.б.н., доцент, кафедра медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии,
Воронежский государственный университет (г. Воронеж, Россия)

Т.Н. Попова

д.б.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии,
Воронежский государственный университет (г. Воронеж, Россия)

Введение. На сегодняшний день сахарный диабет с его осложнениями продолжает оставаться одним из ведущих заболеваний во всем мире. Несмотря на значительные успехи в диагностике и терапии диабетической периферической нейропатии (ДПН), актуальной остается задача поиска молекулярных основ патогенетических механизмов ее развития, что создаст основы для целенаправленного воздействия на определенные молекулы-мишени и повышения эффективности лечения.

Цель исследования – анализ уровня мРНК ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) и содержания фактора роста фибробластов 21 (FGF21), а также изменений клинико-биохимических показателей у больных ДПН, находящихся на стационарном лечении.

Материал и методы. В исследование были включены больные ДПН ($n=45$), находившиеся на стационарном лечении. Клинико-биохимические показатели анализировали при поступлении пациентов в стационар и перед выпиской. Уровень транскриптов генов факторов AIF и NF- κ B устанавливали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией. Концентрацию FGF21 определяли иммуноферментным методом.

Результаты. При поступлении в стационар у пациентов были выявлены основные клинические признаки ДПН. После проведения терапии у пациентов происходило изменение биохимических показателей крови в сторону контрольных значений ($p<0,05$). При этом регистрировалось понижение уровня мРНК факторов NF- κ B ($p=0,021$) и AIF ($p=0,015$) в клетках крови пациентов. Происходил рост содержания FGF21. Выявлены корреляционные связи между клинико-биохимическими показателями, уровнем транскриптов факторов NF- κ B и AIF и концентрацией FGF21.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии проводимой в условиях стационара терапии на воспалительные и апоптотические процессы, о чем свидетельствовало снижение уровня мРНК генов факторов NF- κ B и AIF, а также увеличение концентрации FGF21, что, очевидно, связано с уменьшением интенсивности окислительного стресса.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, стандартное лечение, биохимические показатели крови, NF- κ B, AIF, FGF21.

Для цитирования: Образцова И.А., Попов С.С., Вережкин А.Н., Пашкова А.А., Крыльский Е.Д., Попова Т.Н. Оценка апоптотических и провоспалительных процессов у больных с диабетической нейропатией. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2024;27(2):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-02-01>

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Международной диабетической федерации, в мире насчитывается 537 млн человек с подтвержденным диагнозом сахарный диабет (СД), что делает СД крупнейшей глобальной эпи-

демией 21 века. Среди осложнений СД на сегодняшний день наиболее распространена группа клинических синдромов, обусловленных поражением нервной системы. Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) развивается вследствие

метаболических и микрососудистых нарушений. Важную роль в регуляции воспалительных процессов и развитии осложнений диабета может играть транскрипционный фактор NF- κ B, который регулирует многие гены компонентов иммунной системы, включая провоспалительные цитокины, молекулы адгезии эндотелиальных клеток и ферменты, такие как циклооксигеназа и NO-синтаза [1]. Кроме того, одним из ключевых механизмов, вовлеченных в патогенез ДПН, является апоптоз нейронов. Известно, что гипергликемия способствует нарушению функционирования митохондрий и чрезмерной генерации активных форм кислорода (АФК) в электрон-транспортной цепи. Так, АФК повреждают фосфолипиды митохондриальной мембраны, что приводит к потере трансмембранного потенциала, высвобождению цитохрома С и активации эффекторных каспаз, запускающих процесс апоптоза [2]. Помимо этого, нарушение целостности митохондриальной мембраны приводит к высвобождению апоптоз-индуцирующего фактора АIF, приводящего к апоптотической гибели клеток каспазозависимым путём. Высвобождаясь из митохондрий, АIF транслоцируется в ядро, вызывает конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК [3].

В настоящее время в качестве важного эндогенного метаболического регулятора рассматривается фактор роста фибробластов FGF21. Он играет ключевую роль в метаболизме глюкозы и липидов, а также в энергетическом балансе. Имеются данные, что повышение FGF21 у больных с ДПН может благоприятно влиять на подавление апоптоза и окислительного стресса [4].

Ц е л ь р а б о т ы – анализ уровня мРНК факторов NF- κ B и АIF, содержания FGF21, а также изменений клинико-биохимических показателей у больных ДПН, находящихся на стационарном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование включили 45 пациентов в возрасте от 57 до 77 лет с ДПН, находившихся на стационарном лечении. Все пациенты, поступившие в стационар, были с декомпенсированным СД 2-го типа и нуждались в коррекции терапии.

Диагноз поставлен на основании клинической картины заболевания, биохимического анализа крови, нейроэлектромиографического обследования. Критерии исключения из исследования: ост-

рый инфаркт миокарда, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения, вирусные гепатиты.

Клинико-биохимические показатели анализировали при поступлении пациентов в стационар и перед выпиской. Работа одобрена этическим комитетом ВГМУ им Н.Н. Бурденко (протокол от 27.02.2018 № 1). Перед проведением клинического исследования получено информированное согласие всех пациентов в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В клиническом исследовании использовали сыворотку крови больных. Кровь забирали в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. В ходе стационарного лечения применяли схему терапии, приведенную в табл. 1.

Диагностические шкалы, используемые для диагностики и оценки прогресса лечения ДПН:

- шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS). Сумма баллов >5 говорит о наличии выраженной нейропатии;
- визуально-аналоговая шкала (для оценки болевого синдрома);
- Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI). Сумма баллов >2 позволяет подозревать наличие нейропатии.

Уровень транскриптов генов факторов АIF и NF- κ B определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией с помощью амплификатора CFX Connect (BioRad, США). Для амплификации определенных участков генов разработали комплект генспецифических праймеров с использованием программного обеспечения «Genamics Expression» (табл. 2). Специфичность отжига праймеров анализировали с применением программы «Blast». Праймеры по представленным последовательностям были синтезированы фирмой ЗАО «Евроген» (Россия).

Уровень транскриптов исследуемых генов оценивали относительно гена «домашнего хозяйства» – фермента глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (GAPDH). Определение относительного уровня экспрессии исследуемых генов осуществляли с применением $2^{-\Delta\Delta Ct}$ метода. Анализ специфичности проводили на основе кривых плавления.

Таблица 1. Схема лечения

Показатель	Лечение
Гипогликемические пероральные препараты	Бигуаниды (метформин – 500–1500 мг 1 раз вечером) Препараты сульфонилмочевины (гликлазид – 30–90 мг 1 раз в день); ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин – 50–100 мг 1-2 раза в день, алоглиптин – 12,5–25 мг 1 раз в день)
Антигипертензивные препараты	АПФ-блокаторы (эналаприл – 5–20 мг 1-2 раза в день, лизиноприл – 5–20 мг 1 раз в день); В-адреноблокаторы (бисопролол – 2,5–10 мг 1 раз в день, метопролол-сукцинат – 50–100 мг 1 раз в день)
Гиполипидемические препараты	Статины (аторвастатин – 20–40 мг 1 раз в день)
Диуретики	Тиазидные диуретики (индапамид – 2,5 мг 1 раз в день)
Сартаны	Антагонист рецепторов ангиотензина II (лориста – 50–100 мг 1 раз в день)
Метаболическое средство	Препарат, регулирующий липидный и углеводный обмен (тиоктовая кислота – 600 мг 1 раз в сутки)

Таблица 2. Примеры генов, использованных для проведения ПЦР

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер
<i>Aifm1</i>	GCTACAAGCACGCTCTAACATC	CGCCTCCTCCCAACTTTAT
<i>Nfkb2</i>	GAACCTCTCCATTGTGGAACC	TCGGGAAGCCTCTCTGCTTAG
<i>Gapdh</i>	TGAAGGTCGGAGTCAACGGATT	CCTGGAAGATGGTGATGGGATT

Содержание FGF21 определяли иммуноферментным методом (сэндвич-ИФА) с помощью набора CSB-E16844h (CUSABIO, США).

Результаты анализировали с помощью программы SPSS Statistics 23.0 с использованием одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова для анализа нормальности распределения значений переменных. Значения показателей в группах сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Для выявления корреляционных взаимосвязей между изучаемыми переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона для значений с нормальным распределением и коэффициент корреляции Спирмена для непараметрических показателей. Приведены значения средней (0,30–0,69) и сильной (>0,70) степеней корреляции. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика, биохимические показатели крови и параметры неврологического статуса пациентов, включенных в исследование,

представлены в табл. 3. При поступлении в стационар у пациентов с СД были выявлены основные клиничко-биохимические признаки ДПН (табл. 3).

После проведенной терапии наблюдалось снижение уровня гликемии и показателей липидного обмена в сыворотке крови. Кроме этого, у пациентов после лечения снижалась степень выраженности симптомов нейропатии, оцененных в соответствии с диагностическими шкалами ($p < 0,001$).

Помимо клиничко-биохимических показателей в сыворотке крови и неврологического статуса, проведенное лечение способствовало понижению уровня мРНК факторов NF- κ B ($p = 0,021$) и AIF ($p = 0,015$) в клетках крови пациентов (рис. 1А и 1Б). При этом наблюдалось повышение концентрации FGF21 ($p < 0,001$) (рис. 1В).

Анализ корреляционных связей показал, что для больных ДПН, находившихся на данной схеме лечения, характерна положительная взаимосвязь между клиничко-биохимическими показателями крови, уровнем транскриптов факторов NF- κ B и AIF, а также концентрацией FGF21 (табл. 4).

Таблица 3. Основные показатели пациентов с диабетической периферической нейропатией, получавших стандартное лечение

Показатель	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Возраст, лет	67±10	–	–
Длительность СД 2-го типа, лет	10±5	–	–
Концентрация глюкозы натощак, ммоль/л	12,86±3,38	7,18±0,80	<0,001
Постприандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	17,05±3,66	9,31±1,38	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	6,82±1,01	6,11±1,00	0,004
Триглицериды, ммоль/л	2,20±0,50	1,75±0,39	<0,001
Мичиганский опросник, баллы	19,61±1,34	17,94±1,66	<0,001
Визуально-аналоговая шкала, баллы	6,19±1,06	3,56±1,58	<0,001
Шкала симптомов нейропатии, баллы	6,69±1,04	4,83±1,23	<0,001

Примечание: данные представлены как среднее значение ± SD.

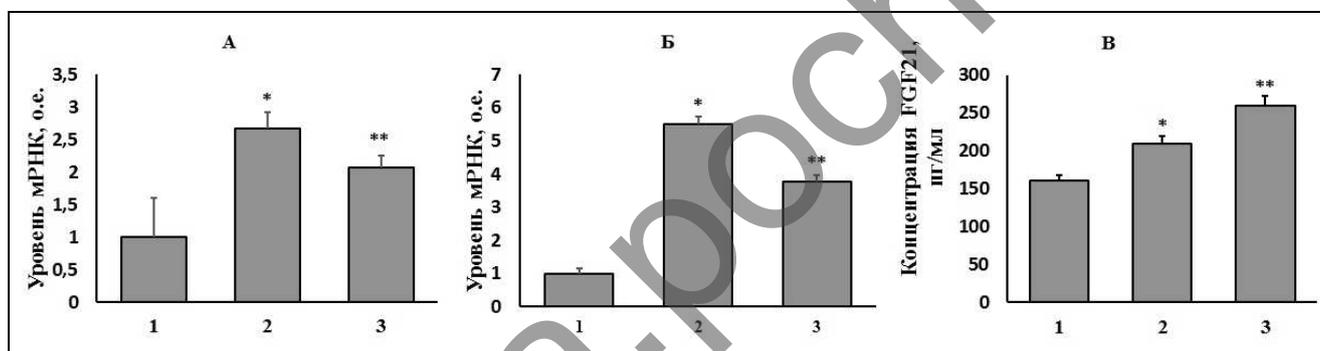


Рис. 1. Уровень транскриптов генов факторов NF-κB (А), AIF (Б) и FGF21 (В) в контрольной группе (1), у больных диабетической периферической нейропатией (2) и после стационарного лечения (3). Данные представлены как среднее геометрическое ± SD; * – *p*<0,05 по сравнению с контрольной группой; ** – *p*<0,05 по сравнению с группой с диабетической нейропатией

Таблица 4. Взаимосвязь клинико-биохимических показателей, уровня мРНК факторов NF-κB, AIF и содержания FGF21 у пациентов с ДПН

Переменная	Корреляция, <i>r</i>	<i>p</i>
Концентрация глюкозы натощак	мРНК NF-κB, <i>r</i> =0,438	0,009
Постприандиальный уровень глюкозы	мРНК NF-κB, <i>r</i> =0,489	0,006
Уровень мРНК NF-κB	мРНК AIF, <i>r</i> =0,729	0,040
	Общий холестерин, <i>r</i> =0,469	0,005
	Концентрация FGF21, <i>r</i> =0,627	0,027
Концентрация FGF21	мРНК AIF, <i>r</i> =0,587	0,020
	Триглицериды, <i>r</i> =0,418	<0,001
Шкала симптомов нейропатии, баллы	Глюкоза натощак, <i>r</i> =0,611	<0,001
	Постприандиальный уровень глюкозы, <i>r</i> =0,569	<0,001
	Триглицериды, <i>r</i> =0,345	0,003

Активация фактора NF-κB может являться следствием нарастающего окислительного стресса на фоне гипергликемии [5]. Кроме того, активация NF-κB в значительной степени обусловлена образованием конечных продуктов гликирования, являющихся результатом неферментативного присоединения глюкозы или других сахаров к белкам, липидам и нуклеотидам. При связывании таких модифицированных лигандов с рецептором конечных продуктов гликирования происходит транслокация NF-κB в ядро, что приводит к экспрессии генов-мишеней, контролируемых данным фактором транскрипции, таких как молекулы адгезии лейкоцитов, цитокины [6], НАДФН-оксидаза и индуцибельная NO-синтаза (iNOS) [7].

Повышенный уровень NF-κB способен также активировать микроглию и астроциты, что еще больше увеличивает высвобождение провоспалительных медиаторов. Рост концентрации простагландинов, брадикининов и хемокинов может повысить чувствительность нервных волокон к болевому стимулу и привести к сенсомоторным изменениям [8]. Нейровоспаление, опосредованное NF-κB, также способно привести к эндоневриальной гипоксии из-за снижения кровоснабжения нервной ткани и ганглий [9]. Данное гипоксическое состояние нейронов вызывает дисфункцию митохондриальной цепи переноса электронов, что приводит к увеличению выработки АФК. Формирующийся в результате этого окислительный стресс в нейронах может обуславливать массивное повреждение ДНК с последующим развитием апоптоза [10]. Как показали проведенные исследования, у больных ДПН, получавших базисную терапию, наблюдалось снижение в крови уровня мРНК фактора, ответственного за апоптоз, – АIF. Известно, что при нарушении мембранного потенциала митохондрий, АIF высвобождается в цитоплазму и транслоцируется в ядро, способствуя развитию апоптоза каспазонезависимым образом [11]. Уровень FGF21 повышался в ответ на метаболические нарушения на фоне патологии, что может быть обусловлено в том числе и изменением редокс-статуса тканей. Очевидно, что данный фактор способствует снижению окислительного стресса и апоптотических процессов, играющих ключевую роль в патогенезе как СД, так и ДПН. Фактор FGF21 инициирует антиоксидантные механизмы, способствует снижению воспалительных процессов путем воздействия на фактор NF-κB, а также уменьшает интенсивность апоптотических

процессов [12]. Таким образом, проведение терапии способствовало снижению уровня транскриптов генов NF-κB и АIF в крови пациентов с ДПН. По-видимому, наблюдаемые изменения содержания мРНК данных факторов обусловлены снижением концентрации циркулирующей глюкозы и, как следствие, уменьшением интенсивности свободнорадикальных процессов. Кроме того, увеличение содержания FGF21 на фоне проводимой терапии могло также оказывать воздействие на уровень мРНК исследуемых генов и способствовать коррекции окислительного метаболизма.

В связи с вышесказанным важная роль в нейтрализации развивающегося при патологии окислительного стресса может принадлежать применяемой в терапии тиоктовой кислоте. Известно, что тиоктовая кислота способна непосредственно нейтрализовать АФК и, кроме того, обеспечить защиту от ишемии нервов [13]. Показано, что применение тиоктовой кислоты снижает экспрессию глиальных и нейрональных маркеров, уменьшает пероксидное окисление липидов и способствует коррекции дефицита нервного кровотока, а также дистальной сенсорной и моторной нервной проводимости [14]. Кроме того, уменьшению уровня окислительного стресса могли содействовать ингибиторы дипептидилпептидазы-4, включенные в гипогликемическую терапию, благодаря своей антиоксидантной активности [15]. Увеличение биологически интактных инкретинов при ингибировании дипептидилпептидазы-4 оказывает кардиопротекторное действие, уменьшает риск развития атеросклероза, сосудистых повреждений и эндотелиальной дисфункции [16].

Таким образом, применяемые препараты, по-видимому, способствовали торможению процессов воспаления и апоптоза, о чем свидетельствовало снижение исследуемых уровней транскриптов генов NF-κB, АIF и возрастание содержания FGF21. Коррекция воспалительных и апоптотических процессов приводила к уменьшению степени нарушения метаболизма и частичному восстановлению функций нейронов.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование, показало, что после стационарного лечения у пациентов снижались уровни мРНК генов факторов NF-κB и АIF и возрастала концентрация FGF21. Этот факт свидетельствует о положительном влиянии проводимой терапии на апоптотические и воспалительные про-

цессы у больных с ДПН, развивающиеся при СД 2-го типа, связанном, по-видимому, с уменьшением интенсивности окислительного стресса. Анализ корреляционных связей выявил четкую зависимость уровней мРНК генов факторов NF-κB, AIF, концентрации FGF21 с показателями нарушения углеводного и липидного обмена. Полученные данные подчёркивают системное влияние концентрации глюкозы на показатели неврологического статуса больных ДПН, а также свидетельствуют о наличии стойкой взаимосвязи между степенью нарушения метаболических процессов и выраженностью неврологического дефицита в условиях гипергликемии. Таким образом, NF-κB, AIF и FGF21 могут рассматриваться как маркеры апоптотических и воспалительных процессов при ДПН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Davari M., Hashemi R., Mirmiran P. et al. Effects of cinnamon supplementation on expression of systemic inflammation factors, NF-κB and Sirtuin-1 (SIRT1) in type 2 diabetes: a randomized, double blind, and controlled clinical trial. *Nutrition journal*. 2020; 19(1): 1–8.
2. Galeshkalami N.S., Abdollahi M., Najafi R. et al. Alpha-lipoic acid and coenzyme Q10 combination ameliorates experimental diabetic neuropathy by modulating oxidative stress and apoptosis. *Life sciences*. 2019; 216: 101–110.
3. Novo N., Ferreira P., Medina M. The apoptosis-inducing factor family: Moonlighting proteins in the crosstalk between mitochondria and nuclei. *IUBMB Life*. 2021; 73(3): 568–581.
4. Molnár Á., Szentpéteri A., Lőrincz, H. et al. Change of Fibroblast Growth Factor 21 Level Correlates with the Severity of Diabetic Sensory Polyneuropathy after Six-Week Physical Activity. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022; 23(5): 160 (1–10).
5. Deng L., Du C., Song P. et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2021; 2021: 1–11.
6. Tobon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-κB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2014; 13(9): 1615–1626.
7. Spitaler M.M., Graier W.F. Vascular targets of redox signaling in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002; 45: 476–494.
8. Scholz J., Woolf C.J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature neuroscience*. 2007; 10(11): 1361–1368.
9. Cameron N.E., Cotter M.A. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Current drug targets*. 2008; 9(1): 60–67.
10. Karin M., Yamamoto Y., Wang Q.M. The IKK NF-κB system: a treasure trove for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2004; 3(1): 17–26.
11. Susin S.A., Zamzami N., Castedo M. et al. Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease. *J. Exp. Med*. 1996; 184(4): 1331–1341.
12. Gómez-Sámano M.A., Grajales-Gómez M., Zuarth-Vázquez J. M. et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress. *Redox biology*. 2017; 11: 335–341.
13. Vallianou N., Evangelopoulos A., Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev. Diabet. Stud*. 2009; 6(4): 230–236.
14. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 1995; 18(8): 1160–1167.
15. Bolevich S., Milosavljevic I., Draginic N. et al. The effect of the chronic administration of DPP4-inhibitors on systemic oxidative stress in rats with diabetes type 2. *Ser J ExpClin Res*. 2019; 20(3): 199–206.
16. Pujadas G., De Nigris V., Praticchizzo F. et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor teneligliptin functions as antioxidant on human endothelial cells exposed to chronic hyperglycemia and metabolic high-glucose memory. *Endocrine*. 2017 Jun; 56(3): 509–520.

Поступила 6 декабря 2023 г.
Принята к публикации 29 декабря 2023 г.

АПОПТОТИЧЕСКИЕ И ПРОИВосПалИТЕЛьНЫЕ ПРОЦЕССЫ ОЦЕНКА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИЕЙ

© Авторы, 2024

I.A. Obratsova

Post-graduate Student, Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

S.S. Popov

Dr.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Organisation of Pharmaceutical Business, Clinical Pharmacy and Pharmacognosy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

A.N. Verevkin

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Department of Medical Biochemistry, Molecular and Cell Biology, Voronezh State University (Voronezh, Russia)

E-mail: wer.all@mail.ru

A.A. Pashkova

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)