

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ/PHYSIOPATHOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.155.23>

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ОСТРОЙ ГИПЕРКАТЕХОЛАМИНЕМИИ

Научная статья

Иванова А.С.^{1,*}, Суханова Т.Ю.², Пахрова О.А.³

¹ ORCID : 0000-0003-1038-7205;

^{1, 2, 3} Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (asivanova[at]mail.ru)

Аннотация

Описанные в литературе эффекты экзогенного адреналина сводятся к их перечислению преимущественно без оценки динамики изменений. Цель работы – изучить динамику изменений биохимических показателей крови (липидного, углеводного и минерального обмена, газовых трансмиттеров) при острой гиперкатехоламинемии. Гиперкатехоламинемию вызывали путем однократного подкожного введения адреналина гидрохлорида в дозе 2 мг/кг. Забор крови производился через 15 минут, 30 минут, 1 час, 24 часа, 72 часа после введения адреналина. Было выявлено, что исследованные биохимические изменения при острой гиперкатехоламинемии кратковременны и в основном исчезают на 3-и сутки после введения адреналина. Они имеют преимущественно саногенетическое значение для сердечной мышцы (сосудорасширяющее и метаболическое), которая является ведущей мишенью влияний стресс-реализующих механизмов, и обеспечивают компенсацию возможных нарушений ее структуры и функции.

Ключевые слова: газовые трансмиттеры, липидный спектр, углеводный обмен, ионный баланс, адреналин.

DYNAMICS OF CHANGES IN THE CONCENTRATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN ACUTE HYPERCATECHOLAMINEMIA

Research article

Ivanova A.S.^{1,*}, Sukhanova T.Y.², Pakhrova O.A.³

¹ ORCID : 0000-0003-1038-7205;

^{1, 2, 3} Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

* Corresponding author (asivanova[at]mail.ru)

Abstract

The effects of exogenous adrenaline described in the literature are reduced to their enumeration, mainly without assessment of the dynamics of changes. The aim of the work was to study the dynamics of changes in blood biochemical parameters (lipid, carbohydrate and mineral metabolism, gas transmitters) in acute hypercatecholaminemia. Hypercatecholaminemia was induced by a single subcutaneous injection of adrenaline hydrochloride at a dose of 2 mg/kg. Blood sampling was performed 15 minutes, 30 minutes, 1 hour, 24 hours, 72 hours after adrenaline administration. It was found that the studied biochemical changes in acute hypercatecholaminemia are short-term and mainly disappear on the 3rd day after adrenaline administration. They have predominantly sanogenetic significance for cardiac muscle (vasodilatory and metabolic), which is the leading target of stress-realising mechanisms, and provide compensation of possible disorders of its structure and function.

Keywords: gas transmitters, lipid spectrum, carbohydrate metabolism, ion balance, adrenaline.

Введение

Адреналин является одним из наиболее изученных биологически активных соединений. Наряду с многочисленными адаптивными эффектами, у этого гормона возможно и дизадаптивное влияние (カテхоламиновый инфаркт миокарда, аритмии сердца, отек легких, шок, нарушение мозгового кровообращения, тромбоз и другие) [1], [2]. Патологическое действие адреналина может быть связано либо со значительным повышением его концентрации в крови при сильном стрессе, чрезмерной физической нагрузке или гормонально-активной опухоли из хромаффинных клеток, либо с наличием в организме морфологических и функциональных нарушений, снижающих его резервные возможности. Описанное в фармакологических справочниках влияние экзогенного адреналина на биохимические показатели крови ограничены действием на углеводный, жировой, белковый обмены без оценки динамики изменений. В то же время важным механизмом повреждения клеток при гиперкатехоламинемии может являться возникновение эндотелиальной дисфункции и снижение выделения сосудорасширяющих веществ, в частности, оксида азота [3], а также нарушение баланса ионов [4], однако динамика изменений этих биологически активных веществ также не изучена.

Цель работы – оценить динамику изменений биохимических показателей крови (липидного, углеводного и минерального обмена, газовых трансмиттеров) при острой гиперкатехоламинемии.

Методы и принципы исследования

В экспериментах использовалось 48 белых нейтральных крыс-самцов 6–8 месячного возраста с массой 270–300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария с соблюдением основных зоогигиенических требований. Этические принципы обращения с животными соблюдались в соответствии с правилами работы с животными («Правила

лабораторной практики в Российской Федерации» приказ МЗ и СР РФ № 708н от 23.08.2010 г.). На проведение исследований имеется разрешение этического комитета ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России. Гиперкатехоламинемию вызывали путем однократного подкожного введения адреналина гидрохlorida (раствор для инъекций в ампулах, 1 мг/мл, «Московский эндокринный завод ФГУП», Россия) в дозе 2 мг/кг. Доза адреналина по данным наших предыдущих исследований является токсической и приводит к развитию мелкоочаговых инфарктов миокарда [2]. Забор крови производился у наркотизированных золетилом животных из левого желудочка через 15 минут (n=8), 30 минут (n=8), 1 час (n=8), 24 часа (n=8), 72 часа (n=8) после введения адреналина. Для получения контрольных значений (8 животных) был проведен забор крови у интактных животных. Кровь забиралась в две пробирки: с диоксидом кремния (для получения сыворотки) и с флюоридом натрия/оксалатом калия (для определения глюкозы и лактата). Кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин. В сыворотке крови определяли: концентрацию газовых трансмиттеров (оксид азота (NO),monoоксида углерода (CO), сероводорода (H₂S)), липидный спектр (общий холестерин, липопroteины низкой и высокой плотности – ЛПНП, ЛПВП), концентрацию ионов кальция и магния, в плазме – содержание лактата и глюкозы.

Определение концентрации NO проводилось методом [5]. Содержание H₂S оценивали по методу [6]. Концентрацию CO определяли по методике [7]. Показатели липидного спектра, содержание кальция, магния, молочной кислоты, глюкозы в крови определяли фотометрически на спектрофлуориметре SOLAR CM 2203 (Беларусь), с использованием диагностических наборов «Ольвекс», Россия.

Вариационный анализ полученных результатов проводили в программе Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Для оценки данных использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Значения величин представлялись в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (Q1; Q3). Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Основные результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования выявлены существенные изменения содержания газовых трансмиттеров в крови у животных после введения адреналина. Уже через 15 минут наблюдалось повышение концентрации CO и NO на 43% и 93%, соответственно (табл. 1).

Таблица 1 - Динамика биохимических показателей крови при гиперкатехоламинемии у крыс (Me (Q1; Q3))

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.155.23.1>

Показатель	Контроль (n=8)	Адреналин				
		15 минут (n=8)	30 минут (n=8)	1 час (n=8)	24 часа (n=8)	72 часа (n=8)
CO, %	0,26 (0,25;0,27)	0,37 (0,35-0,37) p ₁ =0,000	0,39 (0,38;0,39) p ₁ =0,000 p ₂ =0,019	0,27 (0,26;0,29) p ₂ =0,000	0,26 (0,26;0,27)	0,27 (0,26;0,28)
H ₂ S, мкМ	22,0 (18,3;27,3)	20,0 (19,3-20,8)	20,0 (18,5;20,8)	18,5 (17,3;20,0) p ₁ =0,045	25,0 (22,0;26,0) p ₁ =0,000	21,0 (20,2;22,0) p ₂ =0,009
NO, мкМ	48,5 (36,0;52,5)	93,5 (89,0;95,8) p ₁ =0,000	78,5 (68,3;82,8)	37,0 (29,5;44,5) p ₂ =0,000	37,5 (32,0;50,5)	58,0 (38,0;88,5)
Общий холестерин, мМ/л	2,43 (1,60;2,74)	2,96 (2,66;3,31) p ₁ =0,043	3,38 (2,88;3,60) p ₁ =0,013	2,76 (2,23;3,22)	2,86 (2,71;3,28) p ₁ =0,033	1,65 (1,56;1,96) p ₂ =0,000
ЛПНП, мМ/л	1,60 (1,40;1,83)	1,92 (1,60;2,14)	2,07 (1,87;2,30) p ₁ =0,047	2,14 (1,91;2,22) p ₁ =0,025	2,10 (1,96;2,44) p ₁ =0,035	1,49 (1,33;1,51) p ₂ =0,001
ЛПВП, мМ/л	0,98 (0,87;1,10)	1,03 (0,80;1,25)	1,16 (1,09;1,29)	1,36 (1,16;1,73) p ₁ =0,005	1,01 (0,97;1,12) p ₂ =0,033	0,96 (0,83;1,07)
Глюкоза, мМ/л	10,46 (8,11;11,41)	15,80 (14,17;16,77) p ₁ =0,001	18,54 (15,59;19,76) p ₁ =0,000	15,11 (12,65;16,49) p ₁ =0,003 p ₂ =0,01	8,29 (7,96;8,99) p ₂ =0,000	8,97 (7,91;10,46)
Лактат, мМ/л	3,85 (3,82;3,87)	6,01 (4,82;6,12) p ₁ =0,000	6,90 (6,87;6,96) p ₁ =0,000	6,80 (6,61;7,18) p ₁ =0,004	3,48 (3,32;3,81) p ₂ =0,001	2,80 (2,81;2,88) p ₁ =0,001
Кальций, мМ/л	1,71 (1,68;1,78)	1,75 (1,70;1,78)	1,67 (1,65;1,80)	1,55 (1,40;1,63)	1,52 (1,44;1,57)	1,53 (1,43;1,64)

Показатель	Контроль (n=8)	Адреналин				
		15 минут (n=8)	30 минут (n=8)	1 час (n=8)	24 часа (n=8)	72 часа (n=8)
				p ₁ =0,009 p ₂ =0,02	p ₁ =0,000	p ₁ =0,009
Магний, мМ/л	0,99 (0,95;1,11)	0,99 (0,95;1,10)	1,07 (1,06;1,09)	1,18 (1,03;1,25) p ₁ =0,05	1,21 (1,18;1,29) p ₁ =0,01	0,96 (0,91;0,99) p ₂ =0,003

Затем содержание NO возвращалось к контрольному уровню, а CO сохранялось повышенным до 30-й минуты после введения адреналина. Механизм повышения продукции NO является активация его синтазы через бета-адренорецепторы. Увеличение образования CO может быть связано с усиленной работой индуцильной формы гемоскигеназы, что происходит в условиях острой ишемии [8]. Совместное влияние этих трансмиттеров в первые минуты после воздействия адреналина обеспечивает, вероятно, не только дополнительную вазодилатацию, но и антиагрегантный, антикоагулянтный и антиоксидантный эффект, снижая повреждающие последствия гиперкатехоламинемии. В дальнейшие сроки наблюдения концентрации CO и NO находились на уровне контроля. При этом содержание H₂S не изменялось в первые 30 минут после воздействия, а через 1 час его концентрация становилась на 16% ниже исходной, что может быть связано с ингибирующим влиянием гемоскигеназы на образование эндогенного H₂S [9]. Однако к 24 часу наблюдения концентрация H₂S, напротив, повышалась и была выше, чем в контроле на 14%, оказывая цитопротекторное действие, снижающее реперфузионные нарушения [10]. К 3 суткам содержание H₂S и CO не отличались от контрольных значений, но отмечалось увеличение образования NO, что снова можно объяснить снижением взаимного торможения ферментов синтеза газовых трансмиттеров и сохраняющейся системной гипоксией тканей в результате возникновения катехоламиновых инфарктов и отека легких [2].

Оценивая изменения показателей липидного профиля крови после введения адреналина, следует отметить повышение содержания общего холестерина с 15 минуты наблюдения, максимума концентрация достигала к 30 минуте эксперимента (на 40% выше, чем в контроле). Холестерин оставался повышенным и через сутки после введения адреналина, но к 72 часу его содержание существенно снижалось – на 42% по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Содержание ЛПНП имело значимое отличие от контроля только к 30 минуте (выше контрольных значений на 29%) и в течение суток сохраняло повышенные значения, а к 3 суткам также снижалось до уровня контроля. ЛПВП статистически значимо повышались спустя 1 час после введения адреналина (на 39%), однако уже через 24 часа не отличались от контроля. Механизм этих изменений связан с активацией адренорецепторов в жировой ткани, печени, легких, что обеспечивает усиленный метаболизм внутренних органов необходимой энергией. Возникающая дислипидемия с нашей точки зрения не будет иметь патологических последствий, так как кратковременна и создается не только холестерином и ЛПНП, но и ЛПВП. Кроме того, показана важная саногенетическая роль липидов в ранний период ишемического повреждения миокарда [11].

После введения адреналина содержание глюкозы и лактата в крови увеличивалось, достигая максимальных значений к 30 минуте наблюдения, концентрация глюкозы была выше контрольных значений на 77%, а лактата – на 79%. Повышенной концентрации глюкозы и лактата оставалась до 1 часа после введения адреналина, а затем снижалась до уровня контроля к 24 часу наблюдения. К 3 суткам эксперимента содержание лактата в крови становилось даже ниже, чем у контрольных животных на 28%. Возникновение гипергликемии после введения адреналина является результатом активации адренорецепторов и распада гликогена, что в условиях гиперкатехоламинемии играет важную саногенетическую роль, обеспечивая энергетическим субстратом возросшие потребности организма. Повышение концентрации лактата напрямую коррелирует с увеличением адреналина и является следствием усиления анаэробного гликолиза в условиях относительного дефицита кислорода. Молочную кислоту рассматривают также как сигнальную молекулу для вазодилатации [12].

Концентрация кальция в сыворотке крови статистически значимо снижалась на 10% по сравнению с исходными значениями через 1 час после введения адреналина, концентрация магния напротив повышалась к этому сроку на 19%. Содержание кальция в крови оставалось сниженным до конца наблюдения, в то время как концентрация магния к 3 суткам возвращалась к контролю. Механизм гипокальциемии может быть обусловлен его повышенным поступлением в клетки, где он играет роль активатора протеинкиназ для обеспечения эффектов гормонов и ферментов [13]. Такое изменение ионного баланса может иметь саногенетическую роль, снижая активность коагуляционного гемостаза и риск тромботических осложнений. Гипермагниемия наоборот связана со снижением его внутриклеточного пула в результате повышенного выведения этого иона из клеток стрессовыми гормонами, что нарушает функционирование магний-зависимых метаболических путей [14]. Учитывая кратковременность изменений концентрации магния после введения адреналина, его конкурентные отношения с кальцием и необходимость преимущественной активации кальций-зависимых механизмов для реализации адаптивных и компенсаторных реакций, возникшие изменения также можно отнести к саногенетическим.

Заключение

Таким образом, исследованные биохимические изменения при острой гиперкатехоламинемии кратковременны и исчезают в основном на 3-и сутки после введения адреналина. Они играют преимущественно саногенетическую роль для клеток и тканей организма, оказывая стресс-лимитирующее действие – противовоспалительное, антиоксидантное, сосудорасширяющее, трофическое, снижают выраженность реперфузионных повреждений. Однако в условиях хронической гиперкатехоламинемии можно ожидать истощение продукции, нарушение баланса биологически

активных веществ, что снизит их саногенетическое влияние и повысит риск возникновения осложнений со стороны органов-мишеней адреналина.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Болдуева С.А. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез / С.А. Болдуева, Д.С. Евдокимов // Российский кардиологический журнал. — 2022. — № 27(3S). — С. 108–119.
2. Демидов В.И. Динамика патоморфологических изменений сердца и легких при гиперкатехоламинемии у белых крыс / В.И. Демидов, Т.М. Николаева, М.Л. Касяник [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2023. — № 18(1). — С. 62–66.
3. Пизов Н.А. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / Н.А. Пизов, А.В. Пизов, О.А. Скачкова [и др.] // Медицинский совет. — 2019. — № 6. — С. 154–159.
4. Сарф Е.А. Оценка уровня психоэмоционального стресса у обучающихся с использованием биохимического анализа слюны / Е.А. Сарф, Л.В. Бельская // Science for Education Today. — 2023. — Т. 13, № 4. — С. 218–240.
5. Miranda K.M. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite / K.M. Miranda, M.G. Espey, D.A. Wink // Nitric Oxide. — 2001. — Vol. 5, № 1. — P. 62–71.
6. Qu K. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage / K. Qu, C.P. Chen, B. Halliwell [et al.] // Stroke. — 2006. — Vol. 37, № 3. — P. 889–893.
7. Beutler E. Simplified determination of carboxyhemoglobin / E. Beutler, C. West // Clin. Chem. — 1984. — Vol. 30, № 6. — P. 871–874.
8. Kobayashi A. Endogenous carbon monoxide concentration in blood elevates in acute coronary syndrome of nonsmoker population. / A. Kobayashi, H Mizukami, N. Sakamoto // Fukushima J. Med. Sci. — 2015. — Vol. 61, № 1. — P. 72–78.
9. Guo S.B. Endogenous carbon monoxide downregulates hepatic cystathione γ -lyase in rats with liver cirrhosis / S.B. Guo, Z.J. Duan, Q.M. Wang // Exp. Ther. Med. — 2015. — Vol. 10, № 6. — P. 2039–2046.
10. Shahid A. Hydrogen Sulfide: A Versatile Molecule and Therapeutic Target in Health and Diseases. / A Shahid, M Bhatia // Biomolecules. — 2024. — Vol. 14, № 9. — P. 1145.
11. Астафьева О.В. Современные представления о роли жирных кислот в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Астафьева, З.В. Жаркова, А.Л. Ясенявская // Сибирский научный медицинский журнал. — 2012. — № 41(4). — С. 4–14.
12. Бурых Э.А. Физиологические и биохимические индикаторы стресс-реакции организма человека в динамике нормобарической гипоксии / Э.А. Бурых, О.И. Паршукова // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2023. — № 1. — С. 104–113.
13. Тапбергенов С.О. Катехоламины и их метаболиты в регуляции активности митохондриальных и цитоплазматических ферментов сердца / С.О. Тапбергенов, Б.С. Советов, Ж.К. Смаилова [и др.] // Наука и Здравоохранение. — 2022. — № 24(1). — С. 193–206.
14. Громова О.А. Магний и «болезни цивилизаций»: практическое руководство / О.А. Громова, И.Ю. Торшин. — Москва : ГОЭТАР-медиа, 2018. — 800 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Boldueva S.A. Kardiomiopatiya takotsubo. Obzor dannikh literatury: ponyatie, epidemiologiya, patogenez [Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis] / S.A. Boldueva, D.S. Yevdokimov // Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. — 2022. — № 27(3S). — P. 108–119. [in Russian]
2. Demidov V.I. Dinamika patomorfologicheskikh izmenenii serdtsa i legkikh pri giperkateholaminemii u belikh kris [Dynamics of pathomorphological changes in the heart and lungs in hypercatecholaminemia in white rats] / V.I. Demidov, T.M. Nikolaeva, M.L. Kasyanik [et al.] // Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. — 2023. — № 18(1). — P. 62–66. [in Russian]
3. Pizov N.A. Endotelialnaya funktsiya v norme i pri patologii [Endothelial function in norm and pathology] / N.A. Pizov, A.V. Pizov, O.A. Skachkova [et al.] // Meditsinskii sovet [Medical Council]. — 2019. — № 6. — P. 154–159. [in Russian]
4. Sarf Ye.A. Otsenka urovnya psikhoemotsionalnogo stressa u obuchayushchikhsya s ispolzovaniem biokhimicheskogo analiza slyuni [Assessment of the level of psycho-emotional stress in students using biochemical analysis of saliva] / Ye.A. Sarf, L.V. Belskaya // Science for Education Today [Science for Education Today]. — 2023. — Vol. 13, № 4. — P. 218–240. [in Russian]
5. Miranda K.M. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite / K.M. Miranda, M.G. Espey, D.A. Wink // Nitric Oxide. — 2001. — Vol. 5, № 1. — P. 62–71.
6. Qu K. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage / K. Qu, C.P. Chen, B. Halliwell [et al.] // Stroke. — 2006. — Vol. 37, № 3. — P. 889–893.

7. Beutler E. Simplified determination of carboxyhemoglobin / E. Beutler, C. West // Clin. Chem. — 1984. — Vol. 30, № 6. — P. 871–874.
8. Kobayashi A. Endogenous carbon monoxide concentration in blood elevates in acute coronary syndrome of nonsmoker population. / A. Kobayashi, H Mizukami, N. Sakamoto // Fukushima J. Med. Sci. — 2015. — Vol. 61, № 1. — P. 72–78.
9. Guo S.B. Endogenous carbon monoxide downregulates hepatic cystathionine γ -lyase in rats with liver cirrhosis / S.B. Guo, Z.J. Duan, Q.M. Wang // Exp. Ther. Med. — 2015. — Vol. 10, № 6. — P. 2039–2046.
10. Shahid A Hydrogen Sulfide: A Versatile Molecule and Therapeutic Target in Health and Diseases. / A Shahid, M Bhatia // Biomolecules. — 2024. — Vol. 14, № 9. — P. 1145.
11. Astafeva O.V. Sovremennye predstavleniya o roli zhirnikh kislot v diagnostike serdechno-sosudistikh zabolevaniy [Modern concepts of the role of fatty acids in the diagnosis of cardiovascular diseases] / O.V. Astafeva, Z.V. Zharkova, A.L. Yasenyavskaya // Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]. — 2012. — № 41(4). — P. 4–14. [in Russian]
12. Burikh E.A. Fiziologicheskie i biokhimicheskie indikatory stress-reaktsii organizma cheloveka v dinamike normobaricheskoi gipoksii [Physiological and biochemical indicators of stress response of the human body in the dynamics of normobaric hypoxia] / E.A. Burikh, O.I. Parshukova // Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal [Ulyanovsk Medical and Biological Journal]. — 2023. — № 1. — P. 104–113. [in Russian]
13. Tapbergenov S.O. Katekholamini i ikh metaboliti v regulatsii aktivnosti mitokhondrialnikh i tsitoplazmaticheskikh fermentov serdtsa [Catecholamines and their metabolites in the regulation of the activity of mitochondrial and cytoplasmic enzymes of the heart] / S.O. Tapbergenov, B.S. Sovetov, Zh.K. Smailova [et al.] // Nauka i Zdravookhranenie [Science and Healthcare]. — 2022. — № 24(1). — P. 193–206. [in Russian]
14. Gromova O.A. Magnii i «bolezni tsivilizatsii»: prakticheskoe rukovodstvo [Magnesium and «diseases of civilizations»: a practical guide] / O.A. Gromova, I.Yu. Torshin. — Moscow : GOETAR-media, 2018. — 800 p. [in Russian]