

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

МАТЕРИАЛЫ
XXIX ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ–2023»
30-31 МАРТА 2023 ГОДА

Санкт-Петербург

2023

Редакционная коллегия:

д.м.н., профессор Т.Д. Власов (ответственный редактор)

д.м.н., профессор В.И. Николаев

д.м.н., профессор В.В. Байков

к.б.н., доцент М.А. Корженевская

д.м.н., профессор Е.В. Лопатина

д.х.н., профессор К.Н. Семенов

к. ф.-м. н., доцент А.В. Тишков

д.б.н., профессор В.В. Шаройко

В сборнике представлены материалы докладов участников конференции молодых ученых из медицинских ВУЗов и научно-исследовательских институтов Санкт-Петербурга и других городов Российской Федерации и СНГ, посвященные изучению патогенеза различных заболеваний.

Редакторы не несут ответственности за точку зрения авторов, оригинальную терминологию и несовпадение цифровых данных в отдельных тезисах.

СОДЕРЖАНИЕ

СЕКЦИЯ «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

(организована кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, лабораторией патофизиологии Научно-образовательного института биомедицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедрой патологической физиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова при поддержке Санкт-Петербургского общества патофизиологов)

Азимова Д. , Касирзода С.К., Мукимов А.М.

РОЛЬ МАРКЁРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕРМАТИТОВ27

Азимова Н.З

МАРКЁРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ28

Акимов Д.Ю.

НАРКОТИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНАЦИИ
КСИЛА И ЗОЛЕТИЛ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЛЕГКОГО, СРЕДНЕГО И ГЛУБОКОГО
УРОВНЯ АНЕСТЕЗИИ29

Александрова Е.Ю

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ НЕВРНО-МЫШЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ И
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА У СОБАК.....30

Багдасаров А.А., Петрухина В.В., Степаненко В.П.

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕРМИИ ПРИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ НА ЛОКОМОТОРНУЮ
АКТИВНОСТЬ КРЫС (ПОИСКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)31

Багдасарян С.Т.

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА .
32

Баранова А.Н., Ахметшина М.Р.

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА РАЗМЕР ПОРАЖЕНИЯ
ГОЛОВНОГО МОЗГА МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС В МОДЕЛИ ФОКАЛЬНОГО
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА33

Баркалова М.К., Гизатулина А.Р., Ахметшина М.Р., Иванов Е.В.

ПРИЗНАКИ НЕЙРОПАТИИ В МОДЕЛЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА КРЫС ...34

Бойко М.С., Твердов М.С.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D₃ НА ОСТРОФАЗОВЫЙ ОТВЕТ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ36

<i>Бондаренко М. М., Сивохина Т. А., Ткачев М. В., Коновалова Т. В.</i>	
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВНЕДРЕНИЯ ВТОРОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	37
<i>Борисов А.И., Платонова А.Б., Вааз А.Л., Козицкая А.С.</i>	
ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛОЖЕНИЯ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И КРОВООБРАЩЕНИЯ У СТУДЕНТОВ В СОСТОЯНИИ СТРЕССА	38
<i>Бутова К.А, Мячина Т.А., Симонова Р.А., Щепкин Д.В.</i>	
РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В НАРУШЕНИИ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	39
<i>Быцанев А.А., Паринов Р.А., Копытин Д.М.</i>	
ОСОБЕННОСТИ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ КРЫС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ I РЯДА В КОМБИНАЦИИ С РАСТВОРОМ ЭТАНОЛА	40
<i>Вайленко Д.С., Баранова В.В.</i>	
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА (ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО РЯДА)	41
<i>Варава И.С., Каледина Е.А., Али Нурин Сабер</i>	
ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛОЖЕНИЯ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И КРОВООБРАЩЕНИЯ У СТУДЕНТОВ В СОСТОЯНИИ СТРЕССА	42
<i>Ветровой О.В., Стратилов В.А.</i>	
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ ВЫЗЫВАЕТ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ СИСТЕМЫ ВЗРОСЛЫХ КРЫС.....	44
<i>Владимирова Е.В.</i>	
ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА БАКТЕНЕЦИНА В КОМБИНАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ ПРОТИВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК	45
<i>Ворвель А.О.</i>	
ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕПТИДА АКТГ ₆₋₉ -PRO-GLY-PRO В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА	46
<i>Гаркави А.Д., Ереско С.О., Матвеев Н.М., Скабелкин Д.А., Кудрявцева В.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА УРОВЕНЬ мРНК IL13 В ГИППОКАМПЕ ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС В ПЕРИОД ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ	47
<i>Гаркави А.Д., Ереско С.О., Матвеев Н.М., Скабелкин Д.А., Кудрявцева В.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА УРОВЕНЬ мРНК IL13 В ГИППОКАМПЕ ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС В ПЕРИОД ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ	48

<i>Гизатулина А.Р., Ахметшина М.Р., Ердяков А.К., Иванов Е.В.</i>	
ЛИПИДНАЯ И УГЛЕВОДНАЯ ВЫСОКОКАЛОРИЙНЫЕ ДИЕТЫ У КРЫС ВЫЗЫВАЮТ РАЗНЫЕ ФОРМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА	49
<i>Гоглев А.В., Москалёв А.В.</i>	
СРЕДНИЙ ВОЗРАСТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГРАФИКАМИ СМЕННОЙ РАБОТЫ	51
<i>Горохова А.В., Насибов Т.Ф., Порохова Е.Д.</i>	
ЭФФЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ SAUSSUREA CONTOVERSA НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК МЫШЕЙ	52
<i>Грифлюк А.В.</i>	
ГИПЕРТЕРМИЯ, СОПРОВОЖДАЕМАЯ ФЕБРИЛЬНЫМИ СУДОРОГАМИ, ЗАДЕРЖИВАЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ГИППОКАМПА.....	53
<i>Ласеева М.Г., Гулина А.С., Рачкова Д.М.</i>	
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ К ПРЕПАРАТАМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ	54
<i>Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Помигалова А.М.</i>	
МАТЕРИНСКАЯ ДЕПРИВАЦИЯ ИЗМЕНЯЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ГРЕЛИНА <i>GHSR1A</i> В МИНДАЛЕВИДНОМ ТЕЛЕ У САМЦОВ КРЫС	55
<i>Держачев И.А.</i>	
МАТЕРИНСКАЯ ДЕПРИВАЦИЯ ИЗМЕНЯЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ГРЕЛИНА <i>GHSR1A</i> В МИНДАЛЕВИДНОМ ТЕЛЕ У САМЦОВ КРЫС	56
<i>Диестиров Г. П.</i>	
ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	58
<i>Довгалова А.</i>	
ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	59
<i>Довыденко М.В.</i>	
СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА В МЕЖПАЛЬЦЕВОЙ АРТЕРИИ И СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПплЕРОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ	60
<i>Доржиева С.С., Корепанов В.А.</i>	
ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ МОНОНУКЛЕАРОВ КРОВИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ	62
<i>Ермак М.В.</i>	
ВЛИЯНИЕ СУППОЗИТОРНОЙ МАГНИЙСОДЕРЖАЩЕЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСМОТИЧЕСКУЮ СТОЙКОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ У КЫС С ОСТРЫМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ , СФОРМИРОВАВШИМСЯ НА ФОНЕ ГИПОМАГНЕСТИИ.....	63
<i>Зотов С.О., Конашов В.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ ВИДА ГЕПАРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ЛИПИДОВ В ТРОМБОЦИТАХ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ..	64

Зудова А.И.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОЛУЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЫ ПРИ ОСТРОМ
ОТРАВЛЕНИИ МЫШЕЙ C57BL/6 АЦЕТАМИНОФЕНОМ.....65

Калита А. Д., Субханкулов М. Р., Синяк Д. С.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАКИНРЫ И ГАБАПЕНТИНА В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ
МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....66

Киргинцев Р.М., Павлова Л.Е, Тимина М.Ф.

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН СУЛЬФАТА У МАКАК-РЕЗУС
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ СО СВОБОДНЫМ ВЫБОРОМ И
ПРИ АБСТИНЕНЦИИ.....68

Княжев И.С.

ЗНАЧЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ПОДДЕРЖАНИИ
УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....69

Козик А. В., Грищенко М. Ю.

СВЯЗЬ КОЛИЧЕСТВА АТИПИЧНЫХ/ГИБРИДНЫХ ФОРМ ЕРСАМ+CD45+ КЛЕТОК В
АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ С
УРОВНЯМИ ОНКОМАРКЁРОВ СА-125 И НЕ470

Конашов В.А., Зотов С.О., Шумова А.А.

РОЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ЭСКАЛАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ
КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОМ
ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ.....71

Корепанов В.А., Доржиева С.С.

ВЛИЯНИЕ ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ДЫХАНИЯ МИТОХОНДРИЙ
ЛЕЙКОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И
НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА72

Коробова В.Н.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА САМЦОВ И САМОК КРЫС ВИСТАР В
УСЛОВИЯХ СВОБОДНОГО ДВИЖЕНИЯ73

Кризская С.С., Вайленко Д.С., Паринов Р.А.

ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК БЕЛЫХ
ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО РЯДА НА ПРОТЯЖЕНИИ МЕСЯЦА74

Крысоватая А.С., Сверлин М.А.

РАЗРАБОТКА БИОДЕГРАДИРУЕМОЙ МЕМБРАНЫ ДЛЯ МИРИНГОПЛАСТИКИ75

Кузнецова М.В., Нерсесян А.А., Черная М.Е.

ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1
ТИПА ПРИ ВЫСОКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ.....76

Лемехова В.А.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА
У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ77

<i>Макейкина И.И., Торопова А.А., Бойко М.С.</i>	
ВЛИЯНИЕ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ВИТАМИНОМ D ₃ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ IgG, IgM и IL-8 В СЫВОРОТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ	78
<i>Матичин А.А., Трофимец Е.И.</i>	
ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА РОСТА И ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СОМАТОСТАТИНА НА ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ НА МОДЕЛИ ЦИКЛОФOSФАМИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ У САМОК МЫШЕЙ	80
<i>Мейнарович П.А., Гизатулина А.Р., Ахметшина М.Р., Иванов Е.В.</i>	
ПРИЗНАКИ НЕФРОПАТИИ У КРЫС В МОДЕЛЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА	81
<i>Миронова Е.С.</i>	
ПЕПТИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СТАРЕНИЯ КЛЕТОК БРОНХОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ	82
<i>Михрякова П.П., Бутова К.А., Мячина Т.А., Симонова Р.А., Хохлова А.Д.</i>	
АНАЛИЗ АЛЬТЕРНАНСОВ СОКРАЩЕНИЯ САРКОМЕРОВ ОДИНОЧНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	83
<i>Москавчук С.В.</i>	
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА В ДИНАМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА	85
<i>Назариён Н.Р., Кассирзода С.К., Саломзода Г.Н., Каримова М.Х.</i>	
ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ И ОКОЛОСУТОЧНЫЙ РИТМ ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА	86
<i>Насибов Т.Ф., Горохова А.В., Порохова Е.Д.</i>	
ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ SAUSSUREA CONTOVERSA НА МОРФОЛОГИЮ ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ	87
<i>Никифорова А.В., Лукина А.А.</i>	
МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ COVID 19	88
<i>Петровских М.Д.</i>	
ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	89
<i>Платонова А.Б., Борисов А.И., Вааз А.Л., Козицкая А.С.</i>	
ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, СОПРОВОЖДАЮЩИХ БРУКСИЗМ	90
<i>Плотникова Д.Д.</i>	
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА, ВОЗНИКАЮЩЕГО ИЗ-ЗА ИНТРАКРАНИАЛЬНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ У СОБАК	91

<i>Подъячева Е.Ю., Данильчук М.С., Семенова Н.Ю., Мухаметдинова Д.В.</i>	
ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ НИКОТИНАМИД РИБОЗИДА ПРИ РАЗВИТИИ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ.....	92
<i>Протопопов В.А., Кузнецов Л.А., Мугизов А.М., Унаев М.Р.</i>	
УЧАСТИЕ ЦЕРАМИДА И КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ	93
<i>Расулева А.Г.</i>	
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРОИДНОГО ОЖИРЕНИЯ РЕДУКСИНОМ	95
<i>Рогинская А.И., Коваленко А.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ ПИАГЛИТАЗОНА НА РАЗВИТИЕ НЕЙРОВосПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ... 96	
<i>Рябов В.М., Воскресенский М. А.</i>	
РАННИЕ 2D КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ТКАНИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОДУЦИРУЮТ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ И ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ.	97
<i>Савчук С.А., Сорока С.М.</i>	
МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА	98
<i>Санина А.Е.</i>	
ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА γ - СЕКРЕТАЗЫ НА ПОЛЯРИЗАЦИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ (исследование in vitro).....	99
<i>Сверлин М.А., Крысоватая А.С.</i>	
БИОПОЛИМЕРНЫЙ СКАФФОЛД ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТА ЧЕРЕПА.....	101
<i>Седелкова Д. И.</i>	
РАССТРОЙСТВА АУТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ТИРОИДИТ ХАСИМОТО У ДЕТЕЙ.....	102
<i>Силина М.В., Золотова Н.А., Джалилова Д.Ш.</i>	
ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ У СТАРЫХ САМЦОВ КРЫС ВИСТАР	103
<i>Синяк Д.С., Соболева Е.Б.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ HCN – КАНАЛОВ В ГЕНЕРАЦИИ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ РАЗРЯДОВ	104
<i>Склярова А.С., Герасимова М.А.</i>	
АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В ТЕЧЕНИЕ КОРОТКОГО СЕАНСА «СУХОЙ» ИММЕРСИИ: ОЦЕНКА С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА 105	
<i>Сорочану И., Ветрова Ю.А., Индейкин Ф.А., Бернарделли Л.И.</i>	
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ КИШЕЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ.....	106

<i>Султанова Т.Р.</i>	
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗВЁЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В НОРМЕ И С МОДЕЛЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА.....	108
<i>Суханова Ю.С., Чапров К.Д.</i>	
МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В ТКАНЯХ МЫШЕЙ, НОКАУТНЫХ ПО ГЕНАМ СЕМЕЙСТВА СИНУКЛЕИНОВ	109
<i>Сухарева М.С.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОЛИН-БОГАТЫХ ПЕПТИДОВ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА С LL-37 НА ФОРМИРОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК .. 110	
<i>Табаров С.М., Шукуров Ф.А</i>	
СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ.....	111
<i>Тамбовцев А. В.</i>	
ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО, СТРАДАВШИХ COVID-19.....	112
<i>Тимановский А.С., Павлинов Н.Д.</i>	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЛИТОЛИЗ В ТЕРАПИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	114
<i>Товпеко Д.В., Кондратенко А.А., Руснак М.В.</i>	
ПОИСК ОПТИМАЛЬНОГО ПРОТОКОЛА ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ БИОМАТЕРИАЛА ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВЫСОКОРЕГЕНЕРАТИВНЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ	114
<i>Трунина Е.С., Автайкина Л.А., Якушкина А.С.</i>	
ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ БАЛАНС СТУДЕНТА-МЕДИКА.....	116
<i>Турчин А.Н.</i>	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ОПУХОЛЕЙ ЛИНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ И МОНОТЕРАПИИ ПЛАДИЕНОЛИДОМ И ЦИСПЛАТИНОМ.....	117
<i>Тюрикова И.А., Гречаная Ю.Г., Герда Б.А., Беседина Н.А., Скверчинская Е.А.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНЗИТА ЭРИТРОЦИТОВ В ИСКУССТВЕННЫХ МИКРОСОСУДАХ (МИКРОКАНАЛАХ) ПОСЛЕ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА И ДОЦЕТАКСЕЛА.....	118
<i>Тягушева Е.Н.</i>	
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ.....	119
<i>Фокин А.Н., Протопопов В.А., Ширяев Г.О., Хайруллина Л.И.</i>	
ВЗАИМОСВЯЗЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И СФИНГОЛИПИДНОГО СИГНАЛЛИНГА НА РАННИХ ЭТАПАХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ	121

<i>Фомина С.И., Оточина Н.А., Шамрова Е.А.</i>	
ОЦЕНКА МЫШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ РАБОЧИХ ГРУПП МЫШЦ У ДЕТЕЙ-ВЕЛОСПОРТСМЕНОВ	122
<i>Хамидуллина А.А., Ковязина И.В.</i>	
ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ ПРИ МОДУЛЯЦИИ МУСКАРИНОВЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ M5 ПОДТИПА В СИНАПСАХ МЫШИ.....	123
<i>Черноруцкий М.В.</i>	
АУТОЛОГИЧНАЯ СЫВОРОТКА КАК ФАКТОР АДИПОГЕНЕЗА В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ	124
<i>Чернышов Н.А., Мотлохова Е.А., Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Хасанова Р.Р., Есимова И.Е.</i>	
АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	125
<i>Шалина Я. А., Гущина К.С., Деданишвили Н.С.</i>	
АПРОБАЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ АДЕНОМИОЗА У КРЫС ЛИНИИ W1STAR	127
<i>Шиленко Л.А., Карнов А.А., Чепурной З.И., Суцевских М.В., Крылов А.А.</i>	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ JAK С ЦЕЛЬЮ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПУТЕМ ПОДАВЛЕНИЯ ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ	128
<i>Шишканова Т. И., Рыжов А. В., Ситдикова А. В., Шутов М. В.</i>	
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ.....	129
<i>Шукуров Ф.А., Абдуллозода Ф.А., Вахобова Б.А., Марипов Х.Ш.</i>	
ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЁРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	130
<i>Щербинина А.Е., Капустина А.А., Валеева Л.Л.</i>	
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛОМА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ	131
<i>Эль Амгари Х., Солиман С., Полякова Л.С., Яковлева А.А., Новикова Т.</i>	
ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИРОВАНИЯ КОНЕЧНОСТИ НА КАПИЛЛЯРНЫЙ КРОВОТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С МОДЕЛИРОВАНИЕМ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	132

СЕКЦИЯ «ФИЗИОЛОГИЯ»

(организована кафедрой нормальной физиологии Научно-образовательного института биомедицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

Ажикина О.Ю.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ КОНСЕРВАЦИИ *Chlorella Vulgaris* 135

Алистратова Ф.И.

ВЛИЯНИЕ МОДЕЛИРУЕМЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ 136

Анфимова П.А.

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ МТОР В ЯДРАХ МЕДИОБАЗАЛЬНОЙ ГРУППЫ ГИПОТАЛАМУСА 137

Балыкина А. М.

АГЛИКОНЫ ФЛАВОНОИДОВ ОБЛАДАЮТ ПРОТИВОТРОМБОЗНЫМ ЭФФЕКТОМ.. 138

Безруков Н.А., Бобык С.З.

КАРТИРОВАНИЕ РИГИДНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК МЕТОДОМ СКАНИРУЮЩЕЙ ИОН-ПРОВОДЯЩЕЙ МИКРОСКОПИИ 139

Бельдия Е.А., Кочурова А.М., Титова К.В., Кружаев А.Д.

ВЛИЯНИЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО МИОЗИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА С НА АКТИН-МИОЗИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В МИОКАРДЕ 140

Бикмурзина А.Е., Федорова А.А.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ КЛАУДИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ..... 142

Борисова А.Ю., Зеленцова А.С., Шмигерова В.С., Жунусов Н.С.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА НЕЙРОНОВ В КУЛЬТУРЕ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЫХАНИЯ 143

Бочарова А.П.

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ВОЗДУШНЫХ ГИМНАСТОК ПО ПАРАМЕТРАМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ТРЕНИРОВОЧНЫХ РЕЖИМОВ 144

Бурмакина М. А.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ NO-СИГНАЛОВ НА СЕРОТОНИНОВУЮ ТРАНСМИССИЮ В МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ 145

Бурова Н.А.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ПЕРФЕКЦИОНИЗМА..... 146

<i>Верещагина К.В.</i>	
ВЛИЯНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К ДВУХСПИРАЛЬНОЙ ДНК (ds-DNA) НА СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ	147
<i>Вилло В.В.</i>	
ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОНТОГЕНЕЗА У КРЫС	148
<i>Горбань Д.Д., Горлачова А.А.</i>	
АНАЛИЗ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ	149
<i>Гребенкина П.В., Тыщук Е.В., Давыдова А.А., Загайнова В.А.</i>	
TGF β И КЛЕТКИ ТРОФОБЛАСТА КАК РЕГУЛЯТОРЫ ФЕНОТИПА НК-КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ	150
<i>Дойникова Ю.А., Данилова Д.А.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНГАЛЯЦИЙ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА ЭНДОТЕЛИЙ КРЫС С МОДЕЛИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	151
<i>Задорина Д. Н.</i>	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ И НЕПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ ОРГАНАХ КРЫС В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА	152
<i>Иванова П.Н., Чалисова Н.И.</i>	
СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛИПЕПТИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА РАЗВИТИЕ ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ КРЫС	154
<i>Ким Е.А., Никитина В.А., Широков Е.А., Трофимов А.Н.</i>	
ПРОКОГНИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СВЯЗАН С ИЗМЕНЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА И СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КРЫС	154
<i>Киселева А.Д.</i>	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АКТИВАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ КОНТАКТЕ С КРОВЬЮ ПРЕПАРАТА СИЛОХРОМ С-120 И ЕГО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ IN VITRO	156
<i>Кочурова А.М., Бельдия Е.А., Сазонова Е.М., Матюшенко А.М.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ТРОПОМОДУЛИНА 1 В РЕГУЛЯЦИИ АКТИН-МИОЗИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В МИОКАРДЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	157
<i>Красулина К.А., Глазков А.А., Глазкова П.А., Куликов Д.А.</i>	
РАЗЛИЧИЯ ПАРАМЕТРОВ КОЖНОЙ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ МЕЖДУ МУЖЧИНАМИ И ЖЕНЩИНАМИ	158
<i>Лопатин А.И., Пасатецкая Н.А.</i>	
ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ РЕТИНОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: ВЛИЯНИЕ МОНОАМИНОВ И ЦИТОФЛАВИНА НА РЕТИНОГЕНЕЗ СЕТЧАТКИ	159

Малашина Д.С., Вишневец А.А., Романова М.Д., Шадурская А.О.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ.....160

Муллоджонов А. А., Нурализода М. А.

МАРКЕРЫ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ В ОЦЕНКЕ МОТИВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.....162

Ноздрин Ф.В., Пасатецкая Н.А.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИПОТЕРМИИ В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИЕЙ В РОДАХ163

Панкрасьева Л.Г.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ LET-7A, MIR-9A, MIR-132, MIR-218A В ЯДРАХ МЕДИОБАЗАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ.....164

Пляченко Д.Р., Решетникова В.В., Керечанин Я.В., Исаев М.Р.

ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ОБУЧЕНИЯ УПРАВЛЕНИЮ ИНТЕРФЕЙСОМ «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР», ОСНОВАННОМ НА ВООБРАЖЕНИИ ДВИЖЕНИЙ КИСТЕЙ, СТОП И ЛОКОМОЦИИ165

Полозова А.В., Данилова Д.А.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВЛИЯНИЕ НА НЕГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА166

Рахматуллин Т.И., Макашева Э.Р.

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭКГ ПРИ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ.....167

Редичкина С.О.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА НОЧНОГО СНА НА ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ168

Решетникова В.В., Пляченко Д.Р., Керечанин Я.В.

АНАЛИЗ ДЕПРЕССИИ РИТМОВ ЭЭГ ПРИ ОБУЧЕНИИ ВООБРАЖЕНИЮ ДВИЖЕНИЙ КИСТЕЙ, СТОП И ЛОКОМОЦИИ169

Садек Али

РЕАКЦИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У САМЦОВ КРЫС НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ.....170

Ступин В.О.

ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ПЕРЕФИРИЧЕСКИЕ И ЦЕНТРАЛЬНЫЕ СЕРТОНИНОВЫЕ И ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ171

Сушкевич Б.М.

ПЕРЕСТРОЙКИ В НОЦИЦЕПТИВНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ЯДЕР ШВА, ИНДУЦИРУЕМЫЕ КИШЕЧНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ173

Тропникова А.А. Буйнова Е.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЫМА ТОРФЯНЫХ ПОЖАРОВ НА ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ КРЫС174

Туманова Т.С., Крючкова О.А., Кокурина Т.Н.

ЭФФЕКТЫ МИКРОЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ИНФРАЛИМБИЧЕСКОЙ КОРЫ КРЫСЫ
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ АНЕСТЕТИКА «ЗОЛЕТИЛ».....175

Федорова А.А.

УБАИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ЭПИТЕЛИЯ
КИШКИ КРЫСЫ, ВЫЗВАННОЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ.....176

Холова Г.И.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА САМЦОВ КРЫС В ПЕРИОД СПЕРМАТОГЕНЕЗА НА
ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ПОТОМКОВ177

Чернышова А.В.

ВАЖНОСТЬ ОЦЕНКИ ГОРМОНОВ НА ЭТАПЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ ТЕСТОСТЕРОНА,
СОМАТОТРОПИНА И КОРТИЗОЛА.....178

Шигалугова Е.Д.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПТСР ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ
САМОК КРЫС В ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ
ПОТОМКОВ179

Широков Е.А., Никитина В.А., Шварц А.П., Трофимов А.Н.

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
СТРЕССА, ЗАДАВАЕМОГО КУРСОВЫМИ ВВЕДЕНИЯМИ ИЛ-1В ИЛИ ЛПС, НА
ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В МОЗГЕ КРЫС ПОРОДЫ ВИСТАР
180

СЕКЦИЯ «БИОХИМИЯ»

(организована кафедрой биологической химии Научно-образовательного института биомедицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

Богданов Ф.Б., Сальникова Д.И., Андреева О.Е., Воронцова С.К., Ширинян В.З.

НОВЫЕ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И БЕНЗИЛИДЕНТЫ
ПРОГЕСТЕРОНОВОГО РЯДА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ АНТИЭСТРОГЕННОЕ И
АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА КЛЕТКИ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ.....

182

Ведерникова Е.О., Сиговская А.А.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗ В ПРЕПАРАТАХ ТОНКОЙ И
ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ
ХРАНЕНИЯ.....

183

Веселкина У.С.

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ МАКАК ПО ЛОКУСУ MHC I С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NGS
ТЕХНОЛОГИИ ION TORRENT.....

184

Ветровой О.В., Стратилев В.А.

ПОВЫШЕННАЯ СКЛОННОСТЬ К НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ВЗРОСЛЫХ
КРЫС, ПЕРЕЖИВШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ, ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ
РАЗЛИЧИЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ЗАВИСИМОЙ ЭКСПРЕССИИ *chrna7* В
СТРУКТУРАХ МЕЗОЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

185

Винель П.К., Носкова В.С.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СЕЛЕГИЛИНА НА АКТИВНОСТЬ
МОНОАМИНОКСИДАЗ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ
ДИАБЕТЕ.....

186

Грачева Е.С., Набиуллина Р.М., Мухаметзянова З.Р.

ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ ФИБРИНА У ПАЦИЕНТОВ С
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
МЕТОДОМ ТУРБИДИМЕТРИИ.....

187

Егидарова Е. Ю.

ПОИСК НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ.....

188

Доманин А.С., Рогова А.С., Муслимов А.Р., Ляховченко Н.С., Ахмед И.Я.

АНТАГОНИСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ВИОЛАЦЕИНА *Janthinobacterium lividum* В
ОТНОШЕНИИ ЛИНИЙ КЛЕТОК Jurcat

189

Ереско С.О., Игнатова П.Д., Скабелкин Д.А., Михайлова А.А., Ганьшина Д.А.

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ В КОРЕ МОЗГА КРЫСЯТ
С ПРЕНАТАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛКОГОЛЯ.....

190

Золотухин А.С.

ВЛИЯНИЕ ЯДОВ ЗМЕЙ РОДА ЩИТОМОРДНИК НА СИСТЕМУ ПЛАЗМО-
КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ЧЕЛОВЕКА

191

Кочкина О.Т.

ВЛИЯНИЕ ЭМОКСИПИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ МОЗГА
КРЫС

192

<i>Лукьянов И.М., Собянин А.В., Карцев Д.Д.</i>	
ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ КОЛОРИМЕТРИЧЕСКОГО СКРИНИНГА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ	193
<i>Макарова А.Э., Юринова Г.В., Тетерина Г.А., Борисенко А.Ю., Кустова С.Е., Саловарова В.П.</i>	
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИСАХАРИДНЫХ ПРЕБИОТИКОВ ИЗ ЛИСТВЕННОЙ СИБИРСКОЙ (<i>LARIX SIBIRICA</i> LEDEB) НА СТИМУЛЯЦИЮ РОСТА ПРОБИОТИКА <i>LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS</i>	194
<i>Мартынова К.Д.</i>	
АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У КОШЕК	195
<i>Меламуд М. М., Ермаков Е. А.</i>	
КОНЦЕНТРАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ И КОРРЕЛЯЦИЯ С УРОВНЕМ ЦИТОКИНОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ	196
<i>Ничифорович О.</i>	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ЗМЕИНОГО ЯДА В ТЕРАПИИ РАКА: БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ	197
<i>Орлова Е.А., Кондратов И.Г.</i>	
ПОЛУЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛИН-ПОДОБНОГО БЕЛКА RV0431 ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЁЗА.....	198
<i>Потапова С.С., Ветровой О.В.</i>	
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ ВЫЗЫВАЕТ HIF1-АССОЦИИРОВАННОЕ НАРУШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В ГИППОКАМПЕ ВЗРОСЛЫХ КРЫС	199
<i>Селиванов А. Ю., Грязев А. С.</i>	
АКТИВНОСТЬ ЛДГ И МДГ В СЕРДЦЕ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ	200
<i>Собянин А.В., Лукьянов И.М., Карцев Д.Д.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ФИБРИНОВОГО СГУСТКА И ФИБРИНОЛИЗА ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ТРОМБОЛИТИКОВ НА БАЗЕ МНОГОПОТОЧНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ..	201
<i>Ткачева Н., Вавилова В.А.</i>	
БЕЛОК S100B КАК МАРКЕР ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЙ НА ГРЫЗУНАХ.....	202
<i>Шмигерова В.С., Зеленцова А.С., Борисова А.Ю., Жунусов Н.С., Кузубова Е.В.</i>	
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ПЕРВИЧНОЙ СМЕШАННОЙ КУЛЬТУРЫ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ	203
<i>Шодиев Д.Р., Рябова М.Н.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ОСТЕОАРТРОЗА.....	204

СЕКЦИЯ «БИОИНФОРМАТИКА»

(организована Научно-исследовательским центром биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

Абрамова Д. А.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОСТАВОК ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НЕОБХОДИМОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ (20 КОЕК) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУБД SQL SERVER208

Ваулин Г.Ф.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО КОНТЕНТ-АНАЛИЗА ПРИ ОБРАБОТКЕ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ.....209

Кац Л.К.

ВОЗМОЖНОСТЬ СОЗДАНИЯ ТРЕХМЕРНОЙ МОДЕЛИ УЛИТКИ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГРАММНОЙ СРЕДЕ R210

Лаппо Д.Д., Просмыцкая Ю.С.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ С ТРОМБИНОМ IN VITRO И IN SILICO211

Леванчук А.В.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ФИЛЬТРАЦИИ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ212

Меркулов К.И.

ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ К ФЕРМЕНТАМ ГЕКСО- И ГЛЮКОКИНАЗАМ КРЫС RATIUS NORVEGICUS L.213

Норматов М. Г.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ АНТИГЕНОВ КОРОНАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА В ЭНДОКРИНОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА: БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД.....215

Норматов М.Г., Гаврилова Н.Ю.

НЕЙРОПАТИЯ МАЛЫХ ВОЛОКОН И АНТИГЕНЫ КОРОНАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА: МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ216

Ойсиева К.Ш., Усатова А.С.

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ.....217

Стернин В.Е.

О ПРОБЛЕМАХ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ РАСПОЗНАВАНИИ МЕДИЦИНСКИХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ218

Ясинская Е.П.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА «СОСТАВИТЕЛЬ ОБРАТНЫХ ЗАДАЧ», НА ПРИМЕРЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ.....219

СЕКЦИЯ «ГИСТОЛОГИЯ»

(организована кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Научно-образовательного института биомедицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

Богданова Л.И.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПУЧКОВОЙ ЗОНЫ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС ПОСЛЕ НАЗНАЧЕНИЯ ВЫСОКОУГЛЕВОДНОЙ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ.....221

Браун Д. А., Григорьева Е. А.

ВЛИЯНИЕ КРЕМНИЯ, ПОСТУПАЮЩЕГО С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ В ТЕЧЕНИЕ ДЕВЯТИ МЕСЯЦЕВ, НА МИКРОМОРФОЛОГИЮ ПОЧЕК ЛАБОРАТОРНЫХ БЕЛЫХ КРЫС222

Венедиктов А. А., Кузьмин Е. А., Ковригин В. А., Пьявченко Г. А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ.....223

Гараева А.З., Чемеева Д.Е.

ИЗУЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ... 224

Горбунова М.А., Ленцова С.И.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ» НА КРОВЬ ЧЕЛОВЕКА225

Гук В.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОРЫ В ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ ОЧАГЕ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМЕ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА.....226

Золототская Е.Ю.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ V СЛОЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ ЗОНЫ КОРЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФРУКТОЗО-ЖИРОВОЙ ДИЕТЫ.....227

Зубарева А.С., Зубарева Т.С.

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ МЕМБРАН ПРИ СТАРЕНИИ. ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ.....228

Искандерова А.Ю.

ЭКЗОСОМЫ КАК СИСТЕМА ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ КЛЕТКАМИ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ230

Клюшина Т.С., Калашиников Ф.Е.

СТРОЕНИЕ АОРТЫ, ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА В МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА МЫШАХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛОКСАМЕРА Р-407231

<i>Коняева А.Д.</i>	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕОАНГИОГЕНЕЗА РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОЛИМЕРНОЙ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ.....	232
<i>Кретова А.С., Парахина Л.И., Парахина А.И., Трошина Д.А., Хромова А.Е.</i>	
РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА И ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....	233
<i>Обухова Е.В.</i>	
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА.....	234
<i>Покрова Е.С., Зинкевич А.Г., Жизневская А.А.</i>	
ПОЛУЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК РАЗНЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНАЗИНОВ	235
<i>Разенкова В.А.</i>	
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОНАЛЬНОГО МАРКЕРА NeuN В СУБФОРНИКАЛЬНОМ ОРГАНЕ КРЫС ПОРОДЫ ВИСТАР И СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС ЛИНИИ SHR	237
<i>Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Григорьев И.П.</i>	
КОННЕКСИН-43 В ЭПИФИЗЕ ЧЕЛОВЕКА	238
<i>Узлова Е.В., Бонь Е.И.</i>	
ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ НЕЙРОГЛОБИНА В НЕЙРОНАХ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ МОЗГА КРЫСЫ ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ.....	239
<i>Филлипов М.С.</i>	
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОННЕКСИНА-43 В ЭПЕНДИМЕ ТРЕТЬЕГО ЖЕЛУДОЧКА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ	240
<i>Шумилова С.Н.</i>	
ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ НА РАЗВИТИЕ КОРЫ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА ЭМБРИОНОВ И ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА	241
<i>Щекин В.И., Балущкая А.В., Ананьева В.С. Грипп М.Р., Семеняко Е.Е.</i>	
ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ТРОМБОЦИТОВ (LP-PRP) НА ПРОЛИФЕРАТИВНО-АПОПТОТИЧЕСКИЙ БАЛАНС СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ.....	243

СЕКЦИЯ «БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА»

(организована кафедрой медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им.
акад. И.П. Павлова)

Булатова Д.Ж., Ибрагимова М.К.

АБЕРРАЦИИ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ABC-ТРАНСПОРТЕРОВ В
ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КОРРЕЛЯЦИЯ С ЭФФЕКТОМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ И ПРОГНОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ244

Громова Е.С., Костина Д.А., Карелкин В.В., Малашичева А.Б.

ВЫЯВЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА RUNX2 НА
ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ КЛЕТОК В ОСТЕОГЕННОМ НАПРАВЛЕНИИ.....245

Жизневская А.А.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНАЗИНОВЫХ
СОЕДИНЕНИЙ *PSEUDOMONAS CHLORORAPHIS* SUBSP. *AURANTIACA* В ОТНОШЕНИИ
КУЛЬТУР НОРМАЛЬНЫХ И МАЛИГНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОК.....246

Захарова А.А., Ефимова С.С., Остроумова О.С.

ПОИСК ПУТЕЙ УСИЛЕНИЯ ПОРООБРАЗУЮЩЕЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
ЦИКЛИЧЕСКИХ ЛИПОПЕПТИДОВ ПОЛИМИКСИНА Б И ДАПТОМИЦИНА247

Зементова М.С., Гребенкина П.В., Юхина В.А.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ РАЗЛИЧНОЙ
СПЕЦИФИЧНОСТИ НА ЭФФЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ .249

Кадыкова А.И.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У
СПОРТСМЕНОВ.....250

Карчевская А.А., Родионов Е.О., Ибрагимова М.К.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО
ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ.....251

Куликова М.М.

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И СПОСОБАХ
ДИАГНОСТИКИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА252

Леонтьева Д.О., Лыкова К.О., Маркелова А.Ю.

PINK-1 – PARKIN ПУТЬ МИТОФАГИИ В КАРДИОМИОЦИТАХ КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ..
254

Мартьянова А.А., Джалилова Д.Ш., Хакина Е.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ КОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА В ОТНОШЕНИИ
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ НОРМОКСИИ И ГИПОКСИИ.....255

Мотлохова Е.А., Чернышов Н.А., Воронкова О.В., Есимова И.Е., Хасанова Р.Р.

АНАЛИЗ ЗАРАЖЕННОСТИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ *DERMACENTOR RETICULATUS*
ПАТОГЕННЫМИ РИККЕТСИЯМИ НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ256

<i>Парахина А.И., Парахина Л.И.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ 257	
<i>Перевязкина М.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНЫХ МИКРОЧАСТИЦ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ EA.HY926	258
<i>Полякова И.С.</i>	
ГЕНЫ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МАТКИ.....	259
<i>Пукаева Н.Е., Овчинников Р.К.</i>	
ДЛИННАЯ НЕКОДИРУЮЩАЯ РНК NEAT1 УСИЛИВАЕТ АПОПТОТИЧЕСКУЮ ГИБЕЛЬ ПЕРВИЧНЫХ НЕЙРОНОВ ПРИ СТРЕССЕ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА	260
<i>Рогачева Е.В.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРОТИВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ	261
<i>Сиротина С.С.</i>	
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ.....	262
<i>Солехзода Ш., Холбегова Н.М.</i>	
ОСОБЕННОСТИ ДЕРМАТОГЛИФИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ГИССАРСКОЙ И ВАХШСКОЙ ДОЛИН ТАДЖИКИСТАНА	263
<i>Сороковикова С.С., Ибрагимова М.К.</i>	
ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА И ЧАСТОТЫ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ <i>BRCA1</i> В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТАКСОТЕРОМ И ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ	264
<i>Степанов А.А.</i>	
ПРОТИВОВИРУЛЕНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ 2,4-ДИАЦЕТИЛФЛОРОГЛЮЦИНОЛА (НА ПРИМЕРЕ <i>A. FUMIGATUS</i> UTMN).....	266
<i>Струева П.А.</i>	
ОЦЕНКА МЕТИЛИРОВАНИЯ ПРОМОТОРА <i>RASSF1</i> , КАК ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ	267
<i>Цыганов М.М., Ибрагимова М.К.</i>	
МУТАТОРНЫЙ ФЕНОТИП ГЕНА <i>BRCA1</i> ОПРЕДЕЛЯЕТ ФОРМИРОВАНИЕ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	268
<i>Чурносова М.М.</i>	
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИМОРФИЗМА RS555621 ГЕНА <i>FSHB</i> , АССОЦИИРОВАННОГО С МЕНАРХЕ	269
<i>Шестовская М.В., Лусс А.Л., Куликов П.П., Безбородова О.А.</i>	
РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА	270

СЕКЦИЯ «БИМЕДИЦИНСКОЕ МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЕ»
(организована межкафедральной лабораторией биомедицинского
материаловедения Научно-образовательного института биомедицины
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

Аббас Р.

МАГНИТНЫЕ И МАГНИТОТЕРМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЧАСТИЦ $Y_3Fe_5O_{12}$
РАЗЛИЧНОГО РАЗМЕРА272

Абрамова А.В.

ТЕНЗОР ДЕФОРМАЦИИ И КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИЙ РЕСУРС МАРТЕНСИТНОГО
ПРЕВРАЩЕНИЯ $\beta \leftrightarrow \alpha''$ В СПЛАВЕ С ПАМЯТЬЮ ФОРМЫ Ti-Zr-Nb273

Акимова М.А., Макарова М.Н., Хан С.О.

МЕТОДЫ СБОРА МОЧИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ274

Албади Я.

МАГНИТНЫЕ И МРТ-КОНТРАСТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО
ОРТОФЕРРИТА ГАДОЛИНИЯ, СИНТЕЗИРОВАННОГО МЕТОДОМ СООСАЖДЕНИЯ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАЗВУКА275

Асланов С.Ф., Смирнов А.М.

ЗОЛОТЫЕ НАНОСТЕРЖНИ, ПОКРЫТЫЕ ОКСИДОМ КРЕМНИЯ ДЛЯ
ВЫСОКОКОНТРАСТНОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И
ГИПЕРТЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ276

Бабурова П.И., Кладько Д.В.

МЯГКИЙ МАГНИТНЫЙ РОБОТ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ БИОПЛЕНОК ИЗ УРЕТРАЛЬНЫХ
КАТЕТЕРОВ277

Баталкина В.В., Сулейманов Ш.К., Ключев Т.О., Ефремов Ю.М.

ПРО-ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ ФАГОЦИТОВ БИОМАТЕРИАЛАМИ279

Брусина М.А., Кубарская Л.Г.

ПОИСК ПРОЛЕКАРСТВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-
ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЦНС280

Василенко Н.М., Аликина Ю.А, Бразовская Е.Ю.

РАЗРАБОТКА СИЛИКАТНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ ДЛЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ АДСОРБЦИИ
СОЕДИНЕНИЙ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ281

Волкова М.В., Полянская А.Ю., Фильков Г.И.

АДАПТАЦИЯ МЕТОДИК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КЕРАТИНОЦИТОВ, ФИБРОБЛАСТОВ И
МЕЗЕНХИМНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК МОРСКОЙ СВИНКИ282

Дубовик Н.Д., Литасова Е.В.

ЭФИРЫ И АМИДЫ ПРОИЗВОДНЫХ L-АРГИНИНА, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ.....	284
<i>Захаров А.С., Нозадзе Н.Д., Василевский И.Н.</i>	
ГИДРОГЕЛИ АЛГИНАТА НАТРИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БИОИНЖЕНЕРНЫХ ТРУБЧАТЫХ КОНСТРУКЦИЙ.....	285
<i>Зиновьев Е.А., Митряйкин Н.С., Апаршев Н.А. Рыбакова А.Б., Джебаров Н.Д.</i>	
МОДЕЛИРОВАНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА В ДИФфуЗИОННЫХ КАМЕРАХ.....	286
<i>Исакова В.А.</i>	
НАРУШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ЭПИТЕЛИИ КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МУКОЗИТЕ, ВЫЗВАННОМ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ.....	287
<i>Калинкина В.А., Калягин А.А.</i>	
БОР(III)ДИПИРРОМЕТЕНОВЫЕ ЛЮМИНОФОРЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАНОСТИКИ И МИЦЕЛЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ ИХ ДОСТАВКИ ДЛЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	288
<i>Ким П.В., Кладько Д.В.</i>	
ПРЕДСКАЗАНИЕ МАГНИТНЫХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ.....	290
<i>Козлова Л.А., Пономарёва А.Н., Юдинцева Н.М.</i>	
РАЗРАБОТКА БИОАКТИВНОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ТИТАНА, СЕРЕБРА И ГИДРОКСИАПАТИТА, ПЕРСПЕКТИВНОГО ДЛЯ КОСТНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ.....	291
<i>Козлова Л.А., Назаров Д.В., Рогачева Е.В., Юдинцева Н.М.</i>	
СИНТЕЗ ОКСИДНЫХ НАНОПОКРЫТИЙ ДЛЯ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ТИТАНА И ЕГО СПЛАВОВ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО НАСЛАИВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ БИОМЕДИЦИНСКИХ СВОЙСТВ.....	292
<i>Кропачева П.П., Брусина М.А.</i>	
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-КАРБОКСАМИДОВ.....	293
<i>Кузнецова В.А., Федоренко Н.Ю.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ЖИДКОФАЗНОГО СИНТЕЗА И ОБРАБОТКИ ОСАДКОВ НА СВОЙСТВА ПОРОШКОВ И КЕРАМИКИ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ $ZrO_2-CaO-MgO$	294
<i>Кукалия О. Н., Юрьев Г.О., Шаройко В. В.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА СВЯЗЫВАНИЯ АДДУКТА ФУЛЛЕРЕНА C_{60} С L-АРГИНИНОМ С СЫВОРОТОЧНЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ АЛЬБУМИНОМ.....	296
<i>Кукалия О. Н., Юрьев Г.О., Семенов К. Н.</i>	
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АДДУКТА ФУЛЛЕРЕНА C_{60} С L-АРГИНИНОМ....	297
<i>Лавриненко А.К.</i>	
ДИЗАЙН ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ МЕТОДАМИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ.....	297
<i>Меньшиков М.А., Брусина М.А.</i>	
ОКИСЛЕНИЕ АЛКИЛ-БИС-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА.....	299

<i>Парунова А.Н., Федоренко Н.Ю.</i>	
ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ОБРАБОТКИ ОСАДКОВ И КСЕРОГЕЛЕЙ НА СВОЙСТВА БИОКЕРАМИКИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ И ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ t - ZrO_2	299
<i>Порохова Е.Д., Горохова А.В., Насибов Т.Ф.</i>	
ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ SAUSSUREA CONTROVERSA НА ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МЕЗЕНХИМНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК IN SITU	301
<i>Рабданова Н.П., Димитрова А.О., Хорехоева М.А., Токтохоева Л.Н., Дёмина Е.С., Долодоев А. С., Нимаева А. А.</i>	
СОЗДАНИЕ КОЛЛАГЕН-ЛАМИНИНОВЫХ МАТРИЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНДИЦИОНИРОВАННЫХ СРЕД, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОЧНОГО КАНАТИКА И ЛИЗАТА ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА.....	302
<i>Резяпова Л.Р., Минасов Т.Б.</i>	
ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ПОВЕРХНОСТИ НА ОСТЕОИНТЕГРАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА НАНОСТРУКТУРНОГО ТИТАНА GRADE 4	303
<i>Сагинбаев У.Р.</i>	
УСТРОЙСТВО ПРОБОПОДГОТОВКИ: НОВОЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ	304
<i>Серебряков Е.Б.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АДДУКТОВ ЛЁГКИХ ФУЛЛЕРЕНОВ С НЕЗАМЕНИМЫМИ АМИНОКИСЛОТАМИ C_{70} -LYS И C_{70} -THR НА ПЛАЗМО- КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ.....	305
<i>Смирнов А.А., Солдатова Д.А.</i>	
РАЗРАБОТКА ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ МЕТОК С УСИЛЕННЫМ ОПТИЧЕСКИМ ОТКЛИКОМ ДЛЯ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ	306
<i>Усманов Э.И., Резяпова Л.Р., Савина Я.Н., Валиев Р.Р.</i>	
СВЕРХПРОЧНЫЙ НАНОСТРУКТУРНЫЙ ТИТАН ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ.....	307
<i>Хитева Т.В., Сапожников А.Н., Зверева М.В.</i>	
СИНТЕЗ И ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ.....	308
АРАБИНОГАЛАКТАН-СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА.....	308
<i>Цымбал С.А., Змитриченко Ю.Г.</i>	
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВУХВАЛЕНТНЫХ КАТИОНОВ МЕДИ КАК СРЕДСТВО ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК	309
<i>Шарапенков Э.Г., Клавинг А.В., Булкина А.М.</i>	
ОМНИФОБНЫЙ ЧИП ДЛЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ	311
<i>Шевченко О.В.</i>	
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОНЪЮГАТ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА E6 С ЕВРОПИЕМ ДЛЯ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	312
<i>Шемчук О.С., Мецзяков А.А., Лутцев М.Д.</i>	

ФОТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА C ₆₀	313
<i>Широкий Н.И., Дин Е., Серов Н.С, Разливина Ю.С.</i>	
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ПРЕДСКАЗАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ	314
<i>Шишкунова М.А., Аксенов Д.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ БЕЗАБРАЗИВНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ФИНИШНОЙ ОБРАБОТКИ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЕРХНОСТИ ОБРАЗЦОВ ИЗ УМЗ ТI GRADE 4.....	315
<i>Шмакова А.В., Тыщенко А.А.</i>	
ГИБРИДНЫЕ НАНОСТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ КОНЪЮГАТА ПОРФИРИНА И ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИОИМИДЖИНГА.....	316
<i>Юрьев Г. О.</i>	
КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ СИЛОХРОМА, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ УГЛЕРОДНЫМИ НАНОСТРУКТУРАМИ: СИНТЕЗ И ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	317
<i>Ямалова Н.Р., Журавлева А.С.</i>	
ВОДОРАСТВОРИМЫЙ ПОЛИГИДРОКСИЛИРОВАННЫЙ ФУЛЛЕРЕН C ₇₀ (ОН) ₁₂₋₁₄ : БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОБЕЗОПАСНОСТЬ.....	318

СЕКЦИЯ «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

Азимова Д. , Касирзода С.К., Мукимов А.М.

РОЛЬ МАРКЁРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕРМАТИТОВ

(Научный руководитель – к.м.н. Ходжаева М.Х.)

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Душанбе, Таджикистан

Введение. Аллергодерматозы характеризуются острым воспалительным процессом кожи с вовлечением сосудов микроциркуляторного русла с изменением их тонуса. возникающие под непосредственным воздействием раздражающего фактора, в развитии которых существенная роль отводится эндотелиальным клеткам. Сосудистый тонус обеспечивает регуляцию просвета сосуда в зависимости от изменяющихся условий кровотока под контролем сосудистого эндотелия. Нарушение функции эндотелия сосудов является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, что и определяет повышенный интерес к данной проблеме представителей различных направлений медицины в последние десятилетия. Эндотелиальная дисфункция сопровождается повышением концентрации маркёров повреждения эндотелия в периферической крови.

Цель. Определить значимость маркёров дисфункции эндотелия в патогенезе дерматитов.

Материалы и методы. Исследование маркёров дисфункции эндотелия проведено у 60 пациентов в возрасте от 11 до 84 лет, среди которых было 34 (57%) женщины и 26 (43%) мужчины. находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении в кожно-венерологическом отделении Городской клинической больницы №1 г. Душанбе. В обследуемую группу вошло равное количество пациентов с контактным, аллергическим и токсико-аллергическим дерматитом.

В качестве контроля обследовано 20 здоровых лиц без клинических признаков воспалительного поражения кожи. Средний возраст контрольной группы составил $25,5 \pm 2,0$ года, из них женщин было 14 (70%), мужчин – 6 (30%).

Функциональное состояние эндотелия сосудов оценивалось при помощи забора крови для определения количества десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК)

фазово-контрастной микроскопией и уровня фактора фон Виллебранда методом, основанного на определении способности фактора Виллебранда вызывать агрегацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристомицина после их фиксации формальдегидом.

Результаты. В результате проведенных исследований было установлено повышение количества ДЭК в периферической крови ($10,2 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$) у пациентов с дерматитами в сравнении с контрольной группой ($4,0 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$). Уровень фактора Виллебранда у пациентов с дерматитами также имел достоверные различия ($p < 0,05$) с показателями группы контроля ($130,5 \pm 2,0\%$ и $117,6 \pm 4,1\%$, соответственно).

Выводы. Увеличения содержания ДЭК и уровня фактора фон Виллебранда в плазме крови могут быть результатом повреждения эндотелия сосудистой стенки. Определение количества ДЭК и концентрации фактора фон Виллебранда в плазме крови при дерматитах являются доступными методами и могут быть использованы как диагностические маркёры дисфункции эндотелия, что позволит проводить коррекцию этиотропной и патогенетической терапии при воспалительных поражениях кожи.

Азимова Н.З.

МАРКЁРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Бубович Е.В.)

Сургутский государственный университет

Сургут, Российская Федерация

Введение. Перитонит является одним из тяжелых инфекционных осложнений острой хирургической патологии, смертность при котором достигает 30%. Ранняя диагностика маркёров эндотелиальной дисфункции при перитоните позволит своевременно диагностировать развитие интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) и патогенетически скорректировать лечение.

Цель. Определить значение маркёров эндотелиальной дисфункции в патогенезе ИАГ при остром перитоните.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 20 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2700 ± 100 г, которые были разделены на 2 группы: I гр. (контрольная) – 10 интактных животных, II гр. (экспериментальная) – 10 кроликов с моделью перитонита. Модель перитонита создавалась по методике В.А. Лазаренко и соавт. на протяжении 4 дней. Маркеры эндотелиальной дисфункции - молекулы адгезии PECAM-1 (CD31) измеряли в венозной крови методом ИФА наборами ELISA Kit согласно протоколу фирмы-

производителя (норма 60-100 нг/мл). Измерение интраабдоминального давления (ИАД) проводилось прямым методом с помощью инвазивного измерителя низких давлений – ИиНД-500/75-«Тритон» (норма 0-1 мм рт.ст.). Микроскопическое исследование тонкого кишечника проводилось на микроскопе Nikon Eclipse Ni M570E, Япония. Статистический анализ проведён непараметрическими методами с использованием критерия Фишера.

Результаты. При оценке эндотелиальной дисфункции во II-ой экспериментальной группе было отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение показателя молекул адгезии PECAM-1 (CD31) в сравнении с I гр. - 80 (78; 81 нг/мл) на протяжении всего эксперимента: на 1-е сут. 105 (100; 110) нг/мл; на 2-е сут. 142 (130; 148) нг/мл; на 3-е сут. 170 (168; 174) нг/мл; на 4-е сут. 198 (195; 200) нг/мл. Было отмечено, степень тяжести эндотелиальной дисфункции прогрессирует параллельно с тяжестью инфекционного процесса в брюшной полости и клиническими проявлениями нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так на 4-е сут. отмечался максимальный прирост концентрации молекул адгезии PECAM-1 (CD31). Нарастание патологического процесса в брюшной полости проявлялось в достоверном повышении ИАД в сравнении с I гр. 0,75 (0,2; 1 мм рт. ст.) ($p < 0,05$). Повышение давления отмечалось со 2-х сут. – 5,5 (5; 5,8) мм рт. ст. (I ст. ИАГ), что проявлялось снижением аппетита, вздутием живота, жидким стулом. На 3-е сут. – 7 (6,5; 7,1) мм рт. ст. (II ст. ИАГ), отмечено выраженное угнетение работы ЖКТ и генерализация инфекционного процесса, повышение температуры до 38°C. На 4-е сут. – 7,9 (7,8; 8) мм рт. ст. (II ст. ИАГ), развилась полиорганная недостаточность. При гистологическом исследовании препарата тонкой кишки обнаружено кровенаполнение венул с экстравазацией лейкоцитов и эритроцитов, вазодилатация венозных сосудов и капилляров, кровоизлияния. На 4-е сут. выявлен переход деструктивно-воспалительного процесса на серозную оболочку с признаками ишемии тяжелой степени.

Выводы. Нарушение микроциркуляции является одним из ведущих патогенетических факторов в развитии ИАГ. Это подтверждается прогрессирующим повышением молекул адгезии PECAM-1 (CD31) в крови, структурным нарушением микроциркуляторного русла, клиническими проявлениями нарушения функционирования ЖКТ и прогрессированием ИАГ. Таким образом, молекулы адгезии PECAM-1 (CD31) могут использоваться в клинической практике как ранние маркёры прогрессирующего нарушения функционирования эндотелия сосудов приводящие к нарастанию ИАГ при перитоните.

Акимов Д.Ю.^{1,2}

НАРКОТИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНАЦИИ КСИЛА И ЗОЛЕТИЛ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЛЕГКОГО, СРЕДНЕГО И ГЛУБОКОГО УРОВНЯ АНЕСТЕЗИИ

(Научные руководители – д.м.н., проф. Шабанов П.Д.², д.м.н. Макарова М.Н.¹)

¹АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация,

²Институт экспериментальной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Доклинические исследования являются неотъемлемой частью изучения безопасности и эффективности препаратов. Наиболее часто в исследованиях используются мыши. В ряде исследований животным требуется проведение наркотизации. Наиболее коммерчески доступными препаратами для наркотизации в ветеринарии являются Ксила и Золетил. Однако, в инструкции по применению нет данных по использованию данной комбинации на мышах, о влиянии препаратов на показатели крови, и ряд физиологических параметров.

Цель. Изучение влияния комбинации Ксила и Золетил на физиологические показатели животных в зависимости от глубины анестезии.

Материалы и методы. Животные – аутбредные мыши в возрасте 8-12 недель, по 5 самцов и 5 самок в группе, всего 3 группы. Животные содержались в стандартных условиях.

Препараты вводили последовательно вначале Ксилу внутримышечно(в/м), по достижению легкого седативного эффекта для предоставления легкого уровня анестезии Золетил вводили внутримышечно в остальных случаях внутривенно. Для достижения легкого уровня наркотизации Ксилу использовали в дозе 5 мг/кг, а Золетил 15 мг/кг; умеренного 10 и 20 мг/кг и для глубокого уровня 30 + 30 (в/м + в/в).

Результаты. Комбинация Ксила + Золетил 5 мг/кг + 15 мг/кг (уровень анестезии легкий, в/м+в/м). Снижение рефлексов наблюдалось через 3-5 мин после введения комбинации тестируемых препаратов. Степень анестезии легкая, регистрация физиологических показателей возможна не на всех животных. Дозы могут быть использованы без ограничений.

Комбинация Ксила + Золетил 10 мг/кг + 20 мг/кг (уровень анестезии средний, в/м+в/в). После введения комбинации погибла одна самка, еще у одной самки на протяжении всего периода наблюдения после введения все рефлексы сохранялись. Умеренная степень анестезии была достигнута на 10 мин, и уже к 15 мин животные выходили из наркоза, следовательно, комбинация в данных дозах подходит для краткосрочных, легких хирургических вмешательств (не более 15 мин) у мышей. Дозы могут быть использованы без ограничений.

Комбинация Ксила + Золетил 30 мг/кг + 30 мг/кг (уровень анестезии глубокий, в/м+в/в). Глубокий уровень анестезии у самцов зарегистрирован через 5 мин после введения тестируемых объектов, у самок через 3 мин после введения. Зарегистрирована гибель одного животного, по причинам не связанным с наркозом. Дозы могут быть использованы для глубокой анестезии.

Исследование крови не показало статистически значимых изменений ALT, AST, CREA, TP, UREA. Уровень глюкозы, вдвое превышал норму GLU, ммоль/л ($M \pm SD$, $n=5$):

при легкой анестезии до 13 ± 10 (♂), 19 ± 4 (♀);

при умеренной анестезии до 17 ± 6 (♂), 18 ± 6 (♀);

при глубокой анестезии до 12 ± 2 (♂), 13 ± 2 (♀).

Регистрация физиологических показателей.

АД (мм.рт.ст), ЧСС (уд/мин) у самцов и самок сохранялось в пределах физиологической нормы при изучении всех доз комбинации.

ЭКГ, по показателям RR (мс), P (мс), QRS (мс), QT (мс) у самцов и самок отклонений не зафиксировано. Отрезок PQ (мс), у самок при всех режимах дозирования и у самцов при предоставлении легкой и умеренной степени анестезии – в пределах нормы. У самцов при глубокой анестезии был удлинен.

Выводы. В зависимости от целей экспериментов предложены дозы для предоставления легкого, умеренного и глубокого уровня анестезии. Независимо от глубины анестезии отмечается повышение уровня глюкозы. Данная комбинация не влияет на АД и ЧСС и ЭКГ для самок. Наблюдается удлинение интервала PQ для самцов, которым был предоставлен глубокий уровень анестезии.

Александрова Е.Ю.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ НЕВРНО-МЫШЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА У СОБАК

(Научный руководитель – д.в.н., проф. Крячко О.В.)

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Электролиты являются неотъемлемыми компонентами всех живых структур. Известно, что при высоких физических нагрузках и травмах существенно изменяются биохимические процессы, которые напрямую влияют на электролитные

константы крови. Именно поэтому, при диагностике нервно-мышечных повреждений они могут являться маркерами происходящих в тканях изменений.

Цель. Определить взаимосвязь посттравматических нервно-мышечных нарушений и показателей электролитного обмена у собак.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 5 собак крупных пород, в анамнезе которых присутствовали травматические повреждения нервно-мышечного аппарата грудных и тазовых конечностей. Для дифференциации характера повреждения проводили ЭНМГ-исследование на 2х канальном электронейромиографе Нейро-МВП-микро по стандартной методике. Исследованию подвергались соответствующие локализации повреждения нервы n. tibialis (большеберцовый нерв) и n. ulnaris (локтевой нерв). Исследование показателей электролитного обмена (концентрация Na, Ca, P, K, Cl в сыворотке крови) проводилось на анализаторах электролитов EASYLYTE PLUS Na/K/Cl и EASYLYTE CALCIUM Na/K/Ca/pH и биохимическом анализаторе FURUNO CA 270. Статистическую обработку результатов проводили по стандартным методикам.

Результаты. У исследуемых животных отмечалось достоверное снижение скорости распространения возбуждения ($p < 0,01$), среднее значение которого составило $120,7 \pm 11,27$ м/с и амплитуды М-ответа ($0,01 < p < 0,05$), среднее значение которой $0,188 \pm 0,067$ мВ. Это свидетельствовало о нарушении целостности миелиновых оболочек нерва, аксональном типе повреждения, т.е. об атрофии нервной ткани и снижении сократимости мышечной ткани. У исследованных собак в сыворотке крови по сравнению с животными, в анамнезе которых отсутствовали травматические повреждения, достоверно были снижены уровни кальция, среднее значение которого $2,25 \pm 0,0004$ ммоль/л ($p < 0,01$) и фосфора, среднее значение которого $0,886 \pm 0,000064$ ммоль/л ($p < 0,01$). Гипокальциемия может свидетельствовать о снижении возбудимости и сократимости нервно-мышечного аппарата, а гипофосфатемия – об атрофии мышечной ткани и низком энергообмене в ней. При комплексной оценке также было установлено, что у животных отмечаются дегенеративные изменения нервно-мышечного аппарата.

При корреляционном анализе была определена сильная прямая взаимосвязь между показателями уровня кальция и амплитудой М-ответа ($r = 0,978$), показателями уровня фосфора и скоростью распространения возбуждения ($r = 0,959$). По отношению к другим исследованным электролитам корреляции не выявлены.

Выводы. Таким образом, между электрофизиологическими посттравматическими нарушениями нервно-мышечных структур у собак, выявленных при ЭНМГ-исследовании, существует сильная прямая взаимосвязь с уровнями содержания в сыворотке крови кальция и фосфора.

Багдасаров А.А., Петрухина В.В., Степаненко В.П.

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕРМИИ ПРИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ НА ЛОКОМОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС (ПОИСКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

(Научный руководитель – к.м.н. Морозов А.М.)

Тверской государственной медицинский университет

Тверь, Российская Федерация

Введение. Температура – одно из важнейших средовых условий, влияющих на жизнедеятельность организмов, и часто не учитывающийся в исследованиях на лабораторных животных. Однако температура определяет чистоту эксперимента, так как доказано, что умеренная гипотермия, которая может быть индуцирована средовыми факторами или наркозом, влияет на различные системы органов, важной компонентой изучения которых является оценка локомоторных активности. Двигательное поведение характеризует регулируемую, интегрирующую, координирующую и коррелирующую функции центральной нервной системы животного, что позволяет достоверно установить влияние на поведение животных различных факторов, в том числе и температурных.

Цель. Поиск условий, при которых средовой температурный фактор при проведении общей анестезии не будет вызывать существенную специфическую реакцию организма крыс с изменением локомоторной активности.

Материалы и методы. Исследование проводилось на девяти беспородных крысах, разделенных на три группы: контрольную, содержащуюся в обычных условиях вивария (20°C); группу, помещенную в тепловые условия: в клетку с двумя грелками, утепленную полиуретаном (23°C); группу, содержащуюся при температуре 17°C. В качестве наркоза использовался Золетил-100 + Ксилазин. Оценивалась динамика изменения температурной кривой и скорость восстановления крыс от наркоза. В период исследования регистрировалась ректальная температура крыс. Оценивалась двигательная активность до введения наркоза и после выхода из него. Для фиксирования показателей двигательной активности использовались установки «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Результаты. Содержание крыс в тепловых условиях минимизировало колебания ректальной температуры на протяжении всего периода выхода из наркоза, но не способствовало более быстрому восстановлению до нормотермии. Холодовые условия способствовали значительному падению температуры на протяжении всего действия наркоза и несли угрозу глубокой гипотермии, полиорганной недостаточности и летального исхода. Отмечено незначительное влияние тепловых условий и существенное отрицательное холодových на скорость выхода из наркоза. В обычных условиях значительных изменений локомоторных функций не выявлялось на протяжении всего периода тестов. В холодových условиях наблюдалось существенное увеличение показателей локомоторных функций в первый после выхода из наркоза и резкое снижение

на десятый день. В тепловых условиях результаты неоднозначны, у разных крыс наблюдалось как умеренное снижение общей двигательной активности, так и отсутствие значимых изменений.

Выводы. Содержание крыс в холодных условиях после индукции наркозом оказывает влияние на общее состояние всех систем органов и седативное действие на их локомоторные функции, что, в том числе, объясняется самой медленной динамикой восстановления температуры. Содержание в теплых условиях оказывает как седативное, так и стимулирующее влияние, механизмы чего требуют дальнейшего поиска. Группа из клетки с обычными условиями показала самые стабильные результаты, из чего можно сделать вывод, что оптимальной при прочих равных условиях является температура 20°C.

Багдасарян С.Т.

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Герасимова-Мейгал Л.И.)

Петрозаводский государственный университет

Петрозаводск, Российская Федерация

Введение. Как известно, соли натрия являются важным компонентом вне- и внутриклеточной жидкости организма. Общеизвестно влияние употребления повышенного количества поваренной соли (NaCl) влияет на контроль артериального давления (АД). Задержка натрия и осмотически связанной воды играет роль в повышении системного АД, главного проявления артериальной гипертензии (АГ). В контроле АД у пациентов с АГ много внимания уделяется коррекции пищевого поведения с целью уменьшения потребления поваренной соли. Сам процесс потребления соли зависит от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) и функционирования механизмов нейрогуморальной регуляции водно-солевого обмена.

Цель. Целью исследования была оценка влияния вкусовой чувствительности к поваренной соли на параметры гемодинамики у лиц разного возраста.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 14 человек (4 м, 10 ж). Исследуемую группу лиц старшего возраста составили 10 человек (3 м, 7 ж) возраста 52-87 лет, контрольную группу составили 4 человека (1 м, 3 ж) возраста 20-26 лет. В исследуемой группе у 8 человек была задокументирована АГ. Были оценены антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела). Участники исследования были проинструктированы для выполнения мониторинга АД и ЧСС утром и вечером в течение двух недель. Проведено анкетирование для оценки потребления поваренной соли

и измерен ПВЧПС. За ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию раствора NaCl, при которой обследуемый ощущал вкус. В норме ПВЧПС у здорового человека составляет 0,16%.

Результаты. По результатам анкетирования установлено, что 80% участников исследуемой группы имеют АГ, но при этом большинство не придерживаются ограничения потребления поваренной соли. У многих участников из группы 20-26 лет также имеется пищевая привычка или предпочтение в соленой и острой пище. В исследуемой группе ИМТ составил в среднем 28 ± 4 , у контрольной группы 23 ± 4 . Повышение ИМТ выявлено у 90% участников исследуемой группы и у 25% контрольной группы.

Среднее значение ПВЧПС в старшей возрастной группе составило 0,45% NaCl (повышение порога), в контрольной группе - 0,225% ($p < 0,01$). Что свидетельствует о пониженной чувствительности к соли.

Значения систолического АД в старшей возрастной группе были выше, чем в контрольной группе (131-140, 98-111 мм рт.ст., соответственно, $p < 0,001$). Значения диастолического АД в старшей возрастной группе также были выше, чем в контрольной группе (77-85, 64-74 мм рт.ст., соответственно, $p < 0,01$). По показателям ЧСС исследуемые группы не различались (76-86 мин⁻¹).

Корреляционный анализ показал в старшей возрастной группе связь повышения ПВЧПС с показателями систолического АД и ЧСС в утреннее время (0,65, $p < 0,05$). Также выявлена связь ИМТ и ПВЧПС, что может отражать задержку жидкости в организме.

Выводы. Таким образом, повышение ПВЧПС коррелирует с параметрами гемодинамики (АД) у пациентов с нарушенной регуляцией АД, в частности с АГ. Выявленные результаты оценки ПВЧПС подтверждают известные механизмы участия задержки натрия в патогенезе АГ, а также позволяют наглядно продемонстрировать значение нарушения пищевого поведения по поводу потребления поваренной соли в развитии АГ.

Баранова А.Н., Ахметишина М.Р.

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА РАЗМЕР ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС В МОДЕЛИ ФОКАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Гаврилова С.А.)

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Москва, Российская Федерация

Введение. Прекондиционирование является фундаментальным понятием в биологии и медицине, в основе которого лежит возникающий в ответ на повторяющиеся стресс-факторы окружающей среды полезный, поддерживающий жизнь эффект. Данное явление объясняют метаболической адаптацией тканей и органов к стрессовому воздействию, что позволяет увеличить клеточную устойчивость к последующему более длительному и опасному воздействию фактора. Ишемический инсульт (ИИ) – это острая медико-социальная проблема, занимающая второе место среди причин смертности населения в мире по данным ВОЗ. Изучение механизмов прекондиционирования имеет потенциальные перспективы в улучшении последствий ИИ.

Цель. Изучить влияние холодового прекондиционирования (ХП) на размер поражения головного мозга молодых и старых крыс в экспериментальной модели фокального ишемического инсульта.

Материалы и методы. Исследование проводили на 36 самцах белых беспородных крыс возраста 4 месяца (молодые крысы) и 24 месяца (старые крысы). ХП осуществляли за 24 часа до моделирования ИИ путем попеременного высаживания крыс в стеклянный куб, на дне которого располагался пакет со льдом, на 10 минут, и в клетку при комнатной температуре также на 10 минут, всего было выполнено 3 таких повтора. Для моделирования ИИ у наркотизированных хлоралгидратом животных (400 мг/кг, внутривенно) необратимо коагулировали левую среднюю мозговую артерию (проксимальнее места бифуркации левой средней мозговой артерии на фронтальную и парietальную ветви). Через 72 часа после ИИ проводили планиметрическую оценку размера поражения головного мозга в срезах (краситель – трифенилтетразолия хлорид).

Результаты. В исследовании было показано, что в контрольной группе у молодых крыс размер поражения мозга через 72 часа после инсульта составлял 11,5%, а у старых – 12,4% от размера супратенториальной части головного мозга. В результате ХП наблюдали снижение размера поражения мозга до 8,2% ($p=0,081$) у молодых крыс, а у старых крыс размер инсульта не отличался от такового в контрольной группе и составлял 13,1%.

Выводы. ХП, выполненное за 24 часа до моделирования ИИ, привело к уменьшению в 1,4 раза объема поражения мозга крыс на 3 сутки после ИИ у молодых животных по сравнению с контрольной группой. Это доказывает, что механизмы ХП наиболее интенсивно протекают в молодом организме.

Баркалова М.К., Гизатулина А.Р., Ахметшина М.Р., Иванов Е.В.

ПРИЗНАКИ НЕЙРОПАТИИ В МОДЕЛЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА КРЫС

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Гаврилова С.А.)

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Введение. Метаболический синдром и связанный с ним сахарный диабет 2 типа могут вызвать развитие нейропатии, которая приводит как к инвалидизации, так и к смерти пациента. Для изучения нейропатии используют модели тяжелого сахарного диабета. В своей работе мы исследовали появление признаков нейропатии в моделях метаболического синдрома различной тяжести в динамике.

Цель. Изучить признаки нейропатии у крыс в моделях метаболического синдрома.

Материалы и методы. В исследование вводили самцов крыс линии Wistar массой 300-350 г. 31 животное разделили на группы высокожировой диеты с введением стрептозотоцина (Stz/жир), питьевой 20% фруктозы (Фру) и контрольную, которая получала стандартный корм. Перед экспериментом и каждые 4 недели у крыс до 16-й недели проводили комплексное обследование: анализировали общую вариабельность ритма сердца (BPC) по показателю SDRR у бодрствующих крыс, частоту сокращений сердца методом фотоплетизмографии у бодрствующих крыс, моторную и сенсорную электронейромиограмму (ЭНМГ, Нейромиограф Skybox, Нейрософт, РФ) под анестезией изофлураном. ЭНМГ проводили на нервах хвоста с помощью игольчатых электродов - рассчитывали моторную и сенсорную скорость проведения нервных импульсов. Для оценки выраженности метаболического синдрома регулярно измеряли концентрацию глюкозы и кетоновых тел в крови. Один раз в две недели измеряли болевую чувствительность методом теста времени отдергивания кончика хвоста в горячей воде (+55°C).

Результаты. В группе Stz/жир наблюдали значимое увеличение уровня глюкозы: 0 неделя – $5,8 \pm 0,6$ ммоль/л; 6 неделя – $25,7 \pm 4,0$ ммоль/л (значение $p < 0,001$ в сравнении с контролем). В группе Фру концентрация глюкозы в крови не изменилась по сравнению с контрольной группой. В последней точке измерений уровень глюкозы в группе Stz/жир составил $18,0 \pm 5,3$ ммоль/л. Выраженная гипергликемия развилась только в модели метаболического синдрома, вызванного липидной диетой и стрептозотоцином.

Содержание кетоновых тел изменилось только в группе Stz/жир: начальное значение – $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л, на 17 неделе – $2,8 \pm 2,4$ ммоль/л ($p = 0,014$).

В группе Stz/жир в течение эксперимента развилась выраженная брадикардия. При первом измерении ЧСС Stz/жир составила 394 ± 44 уд/мин, на 15-й неделе – 316 ± 32 уд/мин ($p = 0,014$). В ходе исследования ЧСС в группе Stz/жир снизилось в среднем на 78 единицы, в группах контрольной и Фру значимых изменений выявлено не было.

Показатель общей вариабельности SDRR у крыс в состоянии покоя в группе Stz/жир к концу исследования возрос практически в 2 раза с 4,06 мс до 7,25 мс, при этом у

животных контрольной группы и получавших фруктозу таких изменений обнаружено не было.

Показатель моторной ЭНМГ значительно не изменился ни в одной группе.

Болевая чувствительность значительно снизилась по сравнению с контролем в группе Stz/жир на 5 – $1,4 \pm 0,4$ сек ($p=0,046$), 7 – $1,3 \pm 0,2$ сек ($p=0,032$) и 9 неделях – $1,2 \pm 0,1$ сек ($p=0,024$). В группе Фру только на 9-й неделе – $1,5 \pm 0,3$ сек ($p=0,009$).

Выводы. Физиологические изменения у крыс в моделях метаболического синдрома наблюдаются с 4 недели эксперимента. Брадикардия в группе Stz/жир может быть признаком как автономной нейропатии, так и кетоацидоза. Увеличение общей ВРС может быть признаком нейропатии. Уменьшение времени отдергивания хвоста свидетельствует о гипералгезии, одной из форм нейропатии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00344.

Бойко М.С., Твердов М.С.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D₃ НА ОСТРОФАЗОВЫЙ ОТВЕТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ

(Научный руководитель – д.м.н., профессор Осиков М.В.)

Южно-Уральский государственный медицинский университет

Челябинск, Российская Федерация

Введение. По данным литературы известно, что при экспериментальном колите (ЭК) в сыворотке концентрация С-реактивного белка (СРБ) имеет обратную связь с концентрацией витамина D₃. Нами в качестве терапевтического агента выбран витамин D₃, т.к. рецептор VD₃ представлен в том числе на энтероцитах, а также ранее мы демонстрировали его эффективность при ЭК.

Цель. Оценить влияние оригинальных ректальных суппозиторий с витамином D₃ на выраженность ответа острой фазы при ЭК.

Материалы и методы. 70 крыс линии Wistar массой 230-240 г разделили на IV группы: I (n=7) – интактные животные, II (n=21) – животные с ЭК, III (n=21) – животные с ЭК в условиях применения витамина D₃ каждые 12 ч до выведения крыс из эксперимента на 6 сутки, IV (n=21) – животные с ЭК в условиях применения 5-АСК каждые 12 ч до выведения крыс из эксперимента на 6 сутки. ЭК моделировали двухэтапным применением раствора оксазолон («Sigma-aldrich», США). Суппозитории изготавливали на основе 10% водного раствора витамина D₃, каждая суппозитория содержала 1500 МЕ витамина D₃. С использованием специфических тест-систем для крыс на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» (Италия) в сыворотке определяли концентрацию ИЛ-6 и СРБ, иммуногистохимическим методом оценивали экспрессию TNF- α в стенке толстой кишки.

Результаты. При ЭК на 2, 4 и 6 сутки в сыворотке увеличивается концентрация ИЛ-6 и СРБ, в очаге повреждения – экспрессия TNF- α , с максимумом на 6 сутки наблюдения. Применение витамина D₃ при ЭК на 2, 4 и 6 сутки привело к снижению в сыворотке концентрации ИЛ-6 и СРБ, а в очаге повреждения к снижению экспрессии TNF- α . В условиях применения 5-АСК при ЭК зафиксировано снижение концентрации ИЛ-6 и СРБ в сыворотке на 2, 4 и 6 сутки наблюдения, а экспрессии TNF- α в очаге повреждения толстой кишки на 4 и 6 сутки наблюдения. Сравнительный анализ локального применения витамина D₃ в отличие от локального применения 5-АСК обнаружил, что концентрация в сыворотке СРБ больше на 4 и 6 сутки, ИЛ-6 – на 2 и 4 сутки наблюдения, содержание в очаге повреждения TNF- α – на 4 сутки. Полагаем, что полученные эффекты витамина D₃ связаны с противовоспалительными эффектами за счет снижения количества лейкоцитов в крови, вследствие чего снижается рекрутинг их в очаг повреждения, снижается экспрессия активированными макрофагами ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, в итоге уменьшается деструкция ткани кишки.

Выводы. 1. При ЭК на 2, 4 и 6 сутки в сыворотке увеличивается концентрация ИЛ-6 и СРБ, в очаге повреждения – экспрессия TNF- α . 2. Разработан и проведен комплекс фармакотехнологических исследований ректальных суппозиторий с витамином D₃. 3. Эффекты применения ректальных суппозиторий с витамином D₃ по сравнению с эффектами 5-АСК менее выражены в отношении концентрации ИЛ-6 и СРБ в сыворотке; сопоставимы в отношении содержания TNF- α в очаге повреждения толстой кишки.

Бондаренко М. М.¹, Сивохина Т. А.^{1,2}, Ткачев М. В.^{1,2}, Коновалова Т. В.²

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВНЕДРЕНИЯ ВТОРОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Каганов О. И.)

¹ Самарский государственный медицинский университет

Введение. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. новых случаев заболеваний рака молочной железы (РМЖ). За 2021 год РМЖ впервые диагностирован у 69054 женщин. При первичном обращении 40% пациентов определяется стадия заболевания с поражением регионарных лимфатических узлов (N+). Выполнение регионарной лимфодиссекции является «золотым» стандартом на этапе комплексного лечения данной категории больных. Частота осложнений со стороны плеча и верхней конечности (лимфовенозная недостаточность, болевой синдром, ограничение подвижности в плечевом суставе) после выполнения лимфодиссекции достигает до 65%. Реабилитация данной категории больных является актуальной задачей современной онкологии.

Цель. Проанализировать результаты внедрения второго этапа реабилитации у больных с диагнозом рак молочной железы.

Материалы и методы. Исследовано 543 пациентки, из них n=260 группа исторического контроля – хирургический этап, n=274 группа хирургический + стационарный этап реабилитации. Использовались методики стационарного этапа реабилитации: видимое излучение от аппарата «Биоптрон», низкочастотная магнитотерапия курсом 10-15 процедур по 15-20 минут с частотой 50 Гц и индукцией 20-35 мТл, КВЧ-терапия с использованием аппаратов «Магنون-КВЧ 5,6» и «Эликс», занятия ЛФ (лечебной физкультурой) малогрупповым методом, щадящий режим, хивамат-терапия на аппарате «Хивамат 200» на частоте 100-160 Гц (5-10 мин) и далее на частоте 15-60 Гц (5-10 мин), обучение технике самомассажа, релаксационные занятия у психолога. Группы сравнения сопоставимы по среднему возрасту, сопутствующим заболеваниям и индексу массы тела. Преобладающая группа пациентов 1 стадии заболевания (T1N0M0). Проведена оценка реабилитационного статуса по шкале реабилитационной маршрутизации, шале FIM, шкале DASH, госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), временной утраты нетрудоспособности по средней продолжительности 1 случая временной утраты нетрудоспособности (ВУТ).

Результаты. Анализируя полученные в ходе исследования данные выявлено, что внедрение стационарного этапа реабилитации позволяет значимо ($p=0,000$) увеличить функциональные бытовые возможности у пациентов. Это происходит за счет повышения объема движений в плечевом суставе на стороне поражения, уменьшения скопления лимфовенозной жидкости и развития отека после лимфодиссекции, что позволяет расширить виды двигательной нагрузки. Кроме того, нельзя не сказать о важности влияния реабилитации после проведения операции на молочной железе на ментальное здоровье пациентов. Работа с психологом необходима для принятия изменений тела после операции. Психологическая коррекция эмоционального состояния дает возможность

снизить показатели тревоги и депрессии после проведения хирургического лечения ($p=0,000$). Учитывая, что большинство пациенток трудоспособного возраста, необходимо проанализировать возможность улучшения прогноза в трудовой сфере их жизни. При проведении оценки средней продолжительности 1-го случая временной утраты трудоспособности в группе внедрения второго этапа реабилитации выявлено существенное снижение 1-го случая ВУТ ($p=0,000$).

Выводы. При внедрении второго (стационарного) этапа реабилитации после выполнения хирургического лечения у больных с диагнозом рак молочной железы значительно повышается качество жизни по сравнению с пациентами, которым после оперативного лечения на стационарном этапе реабилитация не была проведена. Лечение онкобольных требует мультидисциплинарного подхода и тесного сотрудничества онкологов и врачей медицинской реабилитации.

Борисов А.И., Платонова А.Б., Вааз А.Л., Козицкая А.С.

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛОЖЕНИЯ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И КРОВООБРАЩЕНИЯ У СТУДЕНТОВ В СОСТОЯНИИ СТРЕССА

(Научный руководитель –к.м.н. Высочанская Ю.С.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Известно, что биомеханика зубочелюстной системы имеет перекрестные связи с соматической патологией. Асимметрия тела приводит к более частому поражению органов на стороне мышечной компрессии. Правосторонний инсульт переносится тяжелее, чем левосторонний. Во время стресса функциональная патология проявляется ярче, что дает возможность исследовать самые ранние изменения органов и систем.

Цель. Выявить возможную взаимосвязь положения нижней челюсти и кровообращения у студентов в состоянии стресса.

Материалы и методы. На базе кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова тестировали 3 группы студентов с ортогнатическим прикусом: 1-я группа - со смещением центральной линии 1-2 мм вправо (5 человека), 2-я - влево (5 человек) и группа контроля без смещения (5 человека) в возрасте от 18 до 25 лет, всего 6 мужчин и 9 женщин во всех исследуемых группах. Исследование осуществляли во время сессии при помощи соматографа DDFAO, спирометра Contec, электронного стетоскопа Littmann и тонометра AND Medical. Изучали жизненную емкость легких, скорость и силу выдоха на первой секунде, артериальное давление и пульс на руках и ногах, кровообращение в бассейне левой и правой сонных

артерий, баланс вегетативной нервной системы, рассчитывали уровень стресса и плече-лодыжечный индекс. Статистическая обработка проводилась в программе Excel.

Результаты. В 88% случаев при смещении нижней челюсти вправо наблюдалось преобладание активности симпатической нервной системы над парасимпатической. В группах без смещения и со смещением влево такой феномен отмечен не был. Показатели всех дыхательных тестов были ниже на 15-20 % по отношению ко 2-й и контрольной группам; показатели кровотока бифуркации сонной артерии в 1-й группе были на 150% выше справа и на 75% ниже слева по отношению к исследуемым группам 2 и контроля. В группе со смещением нижней челюсти вправо систолическое и диастолическое давление правой ноги было выше на 15-20 ед. по сравнению со 2-й и контрольной группами. Отклонений артериального давления рук и ног во второй и контрольной группах не отмечалось. Интересно, что уровень стресса был выше во второй и контрольной группе. Плече-лодыжечный индекс был в норме во всех группах.

Выводы. Изучение взаимосвязи положения нижней челюсти и кровообращения у студентов в состоянии стресса позволило выявить корреляцию кровотока сонных артерий, правой ноги и показателей дыхания со смещением нижней челюсти вправо на 1-2 мм. Для определения причинно-следственных связей необходимы дальнейшие исследования на расширенных группах и животных моделях.

Бутова К.А, Мячина Т.А., Симонова Р.А., Щепкин Д.В.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В НАРУШЕНИИ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

(Научные руководители – д.б.н., Проценко Ю.Л., к.ф.-м.н., Хохлова А.Д)

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Согласно современным данным, ведущая роль в прогрессировании фибрилляции предсердий (ФП) отводится изменению соотношения между активными формами кислорода (АФК) и оксидом азота (NO) – одного из основных внутриклеточных посредников механо-электрической обратной связи в кардиомиоцитах. Известно, что в норме левое и правое предсердия различаются по своим структурно-функциональным характеристикам, что способствует их различной роли в поддержании ФП. В связи с этим, интерес представляет региональная оценка роли NO в функциональном ремоделировании предсердий при ФП.

Цель. Оценить вклад NO в изменение сократительной функции одиночных кардиомиоцитов левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий крыс при ФП.

Материалы и методы. Эксперименты выполняли на сердцах самцов крыс линии Вистар возрастом 10 недель в соответствии с Директивой 2010/63/EU. Инициация пароксизмальной ФП выполнялась внутривенным введением раствора 60 мкг/мл AChCl+10 мг/мл CaCl₂ в дозировке 1.3 мл/кг веса в течение 7 дней. Для выявления пароксизмов выполнялась регистрация ЭКГ (ECG300G-VET, Китай).

Изоляция одиночных кардиомиоцитов ЛП и ПП была реализована методом перфузии сердца по Лангендорфу с авторскими модификациями. Количество АФК при окислительном стрессе определяли при помощи флюорофора DHE (ThermoFisher Scientific, США). Оценку содержания NO в кардиомиоцитах выполняли с использованием флюорофора DAF-FM (Merck, США). Для оценки зависимости параметров сократительной функции ЛП и ПП от изменения содержания NO при ФП, суспензии кардиомиоцитов инкубировали с донором NO Spermine NONOate (Merck, США) в течение 10 минут до начала измерений. Регистрацию динамического изменения концентрации ионов Ca²⁺ в цитозоле ([Ca²⁺]_i) выполняли с использованием кальций-чувствительного флюорофора Fluo-8AM (AAT Bioquest, США). Измерения сократительной активности саркомеров кардиомиоцитов предсердий выполняли в режиме механически ненагруженного сокращения с помощью программно-аппаратного комплекса MCSYS-02 (IonOptix, США). Визуализацию свечения флюорофоров выполняли на системе лазерной сканирующей конфокальной микроскопии LSM710 (Carl Zeiss, Германия). Все измерения выполняли при 30 °C и 1 Гц.

Результаты. Обнаружено, что у интактных животных содержание АФК и NO в кардиомиоцитах ЛП было выше по сравнению с миоцитами ПП. При ФП содержание NO уменьшалось на ~62% в ЛП и ~59% в ПП, тогда как содержание АФК возросло на ~70% в обоих предсердиях. При ФП в кардиомиоцитах ЛП уменьшались амплитуда укорочения саркомера и [Ca²⁺]_i, а также снижались максимальные скорости достижения пика укорочения и расслабления саркомера. В миоцитах ПП при ФП достоверно возрастали конечно-диастолическая длина (КДДС) и максимальная скорость укорочения саркомера, а также снижались амплитуда, общая длительность и время достижения 50% спада [Ca²⁺]_i. Добавление донора NO к суспензии кардиомиоцитов восстановило максимальные скорости укорочения/расслабления саркомера в группе ФП до контрольных значений в обоих предсердиях, а также общую длительность и время достижения 50% спада [Ca²⁺]_i только в ПП. С другой стороны, донор NO усилил вызванные ФП изменения амплитуды укорочения саркомера и [Ca²⁺]_i в обоих предсердиях, в также способствовал ещё большему увеличению конечно-диастолической длины саркомера в ПП и снижению общей длительности [Ca²⁺]_i в ЛП.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют, что восстановление синтеза NO при ФП способствует частичному восстановлению параметров сократительной функции кардиомиоцитов как ЛП, так и ПП.

Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН при поддержке гранта РФФИ № 22-75-10134.

Быцанев А.А., Паринов Р.А., Копытин Д.М.

ОСОБЕННОСТИ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ КРЫС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ I РЯДА В КОМБИНАЦИИ С РАСТВОРОМ ЭТАНОЛА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Тананакина Т.П.)

Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки

Луганск, Луганская Народная Республика

Введение. Характер и выраженность осложнений со стороны нервной системы у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезные препараты (ПтП) на фоне бытового пьянства зависит от эмоциональной неустойчивости эмоциональной сферы больных и тяжести интоксикационного воздействия.

Цель. Оценить стрессоустойчивость путём определения стрессоустойчивых (СУ) и стрессонеустойчивых (СНУ) крыс в тесте «открытое поле» при приёме ПтП I ряда на фоне их алкоголизации.

Материалы и методы. Эксперимент (Э) был проведен на 90 белых беспородных половозрелых крысах самцах весом 200-230 грамм, находившихся на стандартном рационе вивария, в соответствии с правилами работы с лабораторными животными.

Были сформированы группы (гр.) крыс: контрольная (К); 1 гр. (ОС) – хроническая алкоголизация (приём 15% этанола); 2 гр. (ОI) – ПтП I ряда (изониазид (14 мг); рифампицин (28 мг); этамбутол (56 мг); пиразинамид (70 мг)); 3 гр. (ОСI) – ПтП I ряда и 15% этанол.

ПтП вводились животным ежедневно внутрижелудочно. Дозы рассчитывались в соответствии с руководством по проведению экспериментальных исследований (Хабриев Р.У.).

Каждые 30 дней Э, оценивалась стрессоустойчивость животных в тесте «открытое поле». Оценивали ориентировочно-исследовательскую реакцию по выраженности общей двигательной активности (ОДА) и эмоциональную реактивность по выраженности

вегетативного баланса – количество актов дефекации. Делили животных на высокореактивных (высокий уровень дефекации и низкий ОДА) и низкореактивных (низкий уровень дефекации и высокий ОДА).

Забои проводились на протяжении 120 дней с интервалом в 30 дней в соответствии с биоэтическими требованиями международных правил проведения Э на животных.

Результаты. В группе ОС уже на 30 день СУ животных не было, хотя перед экспериментом их было 73%. Число СНУ увеличилось до 40% (исходно – 7 %) ($p \leq 0,005$), промежуточных – 60% (исходно – 20%) ($p \leq 0,005$). К 60 дню 20% крыс стали опять СУ, но при этом статистически значимо ($p \leq 0,005$) увеличилось число СНУ (53%). На 90-й день СУ особей стало 6%, при этом увеличилось число промежуточных – 47%. На 120 день наблюдался переход части промежуточных (47%) крыс в состояние устойчивости (13%) и СНУ составляли 40%. В группе ОI СУ животных исходно было 54%, к 30 дню их число уменьшилось до 13%, увеличилось к 90 дню до 27%, к 120 дню опять уменьшилось до 7% ($p \leq 0,005$). При этом динамика изменения числа СНУ животных была следующей: 30 день – 27%; 60 день – 33%; 90 день – 40%; 120 день – 20% ($p \leq 0,005$). В группе ОСI число СУ особей значимо уменьшилось к 30 дню до 6% (исходно 67%), а СНУ увеличилось до 47% (исходно 0%) ($p \leq 0,005$). В дальнейшем число СУ животных увеличилось на 60й день до 20%, до 27% на 90й день и 20% на 120 день. Около половины животных оставалось на всех этапах эксперимента СНУ: 60 день – 47%; 90 день – 46%; 120 день – 47%.

Выводы. Во всех экспериментальных группах у крыс, наблюдается увеличение особей с повышенным уровнем тревожности (СНУ), по сравнению с контрольной группой. Количество тревожных (СНУ) особей было больше в группах, где крысы получали алкоголь, как изолировано, так и в комбинации с противотуберкулёзными препаратами I ряда, что указывает на его суммирующие отрицательное действие на нервную систему.

Вайленко Д.С., Баранова В.В.

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА
ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ,
АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА (ПРЕПАРАТЫ
ПЕРВОГО РЯДА)**

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Тананакина Т.П.)

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки

Луганск, Луганская Народная Республика

Введение. Почки – важнейший орган экскреции, участвующий в метаболизме ксенобиотиков. Именно они часто подвержены токсическому воздействию, особенно при длительной терапии. До сих пор остаются не до конца изученными механизмы реактивности почек на одновременное воздействие противотуберкулезных препаратов (ПТП) первого ряда.

Цель. Выявить морфологические изменения состояния почек крыс на фоне приема ПТП первого ряда на протяжении трех месяцев.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 30 белых половозрелых крысах самцах весом 200-230г. Животные были поделены на две группы – контрольная группа (КГ, 20 особей – исходная контрольная группа КГ0 – 10 особей, и контрольная группа спустя 90 дней эксперимента КГ3 – 10 особей), опытная группа (ОГ3 – 10 особей). Эксперимент проводился в течении 90 дней, все животные находились на стандартном рационе вивария. В качестве экспериментальной модели была выбрана схема лечения ПТП первого ряда – изониазид (в дозе 14 мг), этамбутол (в дозе 56 мг), пиперазид (в дозе 70 мг), рифампицин (в дозе 28 мг). Препараты вводились ежедневно внутривентрикулярно в виде водной суспензии. Дозировки рассчитывались в соответствии с руководством Хабриева Р.У.. Для оценки морфологического состояния почек проводился органомеритический и микроскопический анализ. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в программе Statistica.

Результаты. При оценке состояния почек крыс контрольных групп на всех сроках проведения эксперимента не было выявлено достоверно значимых различий ($p > 0,005$), что позволяет исключить повреждающие факторы, не являющиеся частью экспериментальной работы. В результате оценки органомеритических показателей выявлено, что в ОГ3 длина правой почки увеличилась в среднем на 12%, левой почки – на 16,5%, ширина правой почки увеличилась на 30,5%, левой почки – на 35%, толщина правой почки уменьшилась на 9,5%, левой – на 11%. При обзорной микроскопии установлено, что в ОГ3 наблюдались расстройства кровообращения в виде мозаичной гиперемии сосудов с явлениями стаза в перитубулярных капиллярах, мелких и средних геморрагиях. В клубочках отмечалось расширение просветов капсулы Шумлянско-Боумана, отечность мезангия, полнокровие капиллярных петель. В зоне проксимальных извитых канальцев набухшие эпителиальные клетки с зернистой цитоплазмой, нечеткими границами и потерей щеточной каемки составляли большую часть исследуемого отдела нефрона. Показатели удельного веса эпителия увеличились на 10%, определялись с помощью гистометрической сетки Автандилова Г.Г.. Просветы канальцев достоверно сужались ($p < 0,005$). При этом люминальные очертания были неровные и угловатые за счет изменения апикального края нефроцитов, а сами просветы зачастую содержали розовые глыбчатые белковые массы. Выявленные изменения свидетельствуют о повышенной нагрузке на почки.

Выводы. При органомеритическом и микроскопическом исследовании состояния почек крыс на фоне приема ПТП первого ряда на протяжении 90 суток выявлены

изменения: почки животных опытных групп увеличились в длину и ширину, но стали тоньше; имеются нарушения кровообращения, гемorragии, изменения морфологического состояния всех почечных структур.

Варава И.С., Каледина Е.А., Али Нурин Сабер

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛОЖЕНИЯ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И КРОВООБРАЩЕНИЯ У СТУДЕНТОВ В СОСТОЯНИИ СТРЕССА

(Научный руководитель – к.м.н., проф., доц. Строев Ю. И)

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. У абсолютно здоровых партнеров, беременность может не наступать в течение 1–1,5 лет. Причиной фертильности может быть иммунологическое бесплодие (ИБ), которое у мужчин выявляется в 15 %, а у женщин – до 30% случаев. Под ИБ в узком смысле понимают – гипериммунное состояние организма с продукцией антиспермальных аутоантител (АсАТ): АсАТ, АсАТ на хвосте сперматозоидов, мешают их движению, на головке – блокируют слияние с ооцитом. Они могут быть у одного или у обоих партнеров. У мужчин они вырабатываются в сперме (Francavilla F. et al., 2007; Restrepo B., Cardona-Maya W., 2012;), у женщин они могут быть в крови, цервикальной слизи. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото – полиорганная аутоиммунная патология, при которой аутоантитела могут быть к любым органам и системам, в частности, к репродуктивной. Именно АИТ является самой массовой аутоиммунной патологией, затрагивающей репродуктивный потенциал, что послужило причиной появления более широкого термина – «аутоиммунное бесплодие» (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Утехин В.И., 2017; Каледина Е.А., Али Н., 2019).

Цель. Изучить патогенез аутоиммунное бесплодия у женщин с АИТ Хасимото.

Материалы и методы. Изучены акушерско-гинекологический анамнез 8248 лиц женского пола в возрасте от 15 до 90 лет, находившихся под наблюдением эндокринолога Медицинской клиники «БалтМед Гавань» с 01.12. 2008 г. по 1.12. 2022 г. по поводу АИТ, а также уровни ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТГ, АТ к ТПО, АТ к РТТГ, пролактина (ПРЛ), тестостерона (ТС), УЗИ щитовидной железы, МРТ гипофиза с контрастированием.

Результаты. Среди 8248 женщин с АИТ у 571 в анамнезе было бесплодие. 508 женщин из 571 были фертильного возраста (15–49 лет; средний возраст – 33,5±0,2 года). У 277 женщин при контрастной МРТ гипофиза в 122 (44%) случаях выявлена пролактинома гипофиза, в 102 (36,8%) – аутоиммунный гипофизит, в 8 (2,9%) – «пустое» турецкое седло, патологии не было лишь в 45 (16,2%) случаях. 52 фертильные женщины с отсутствием

гинекологической и экстрагенитальной патологии стали объектом лечения бесплодия и получали адекватные дозы левотироксина (50 – 175 мкг /сут.), при гиперпролактинемии и пролактиноме гипофиза – агонисты дофамина, безйодные поливитамины, витамин Е, фолацин, а при ожирении и с отягощенным анамнезом по СД 2-го типа – бигуаниды. В результате из 52 женщин у 22 (42,3%) наступило зачатие, несмотря на наличие у отдельных из них АсАТ. У 30 не зачавших были достоверно выше уровни ИМТ, ПРЛ ($469,70 \pm 58,08$ против $331,25 \pm 29,69$ мкМЕ/мл; $p < 0,03$), ТС ($1,87 \pm 0,34$ против $1,04 \pm 0,21$ нг/мл; $p < 0,04$) и АТ к ТПО ($20,2 \pm 3,8$ против $5,7 \pm 1,3$ Ед/мл; $p < 0,001$).

Выводы. При АИТ самые значимые причины женского бесплодия – гипотироз, гиперпролактинемия и андрогенизм. При наличии у женщины бесплодия неясного генеза ей необходимо обязательно исследовать функцию щитовидной железы, наличие анти tiroидных аутоантител, уровни ПРЛ и ТС с целью выявления АИТ. Все бесплодные пациентки фертильного возраста, страдающие АИТ, гипотирозом, гиперпролактинемией и андрогенизмом, нуждаются в целях восстановления репродуктивной функции в постоянной комплексной терапии адекватными дозами левотироксина и агонистов дофамина. Профилактика гиперпролактинемии и, в частности, бесплодия должна начинаться с ранней диагностики и лечения АИТ и его закономерного исхода – гипотироза.

Ветровой О.В., Стратилов В.А.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ ВЫЗЫВАЕТ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ СИСТЕМЫ ВЗРОСЛЫХ КРЫС

(Научный руководитель – д.б.н., в.н.с., Тюлькова Е.И.)

Институт Физиологии им. И.П.Павлова РАН

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Патологии развития мозга, вызванные пренатальной гипоксией, во многом определяются чрезмерной глюкокортикоидной стимуляцией плода, которая предположительно «запечатляется» на всю жизнь на эпигенетическом уровне в нарушении чувствительности рецепции глюкокортикоидов экстрагипоталамическими структурами мозга, ведя к нарушению отрицательной обратной связи и, как следствие, завершаясь чрезмерной глюкокортикоидной стимуляцией реципиентных органов и тканей.

Цель. Настоящая работа была направлена на анализ особенностей функционирования глюкокортикоидной системы в структурах мозга взрослых крыс, переживших пренатальную гипоксию, а также при их реакции на слабый стресс.

Материалы и методы. Для индукции стрессорного ответа матери нами использована модель тяжелой гипобарической гипоксии (пренатальная гипоксия, ПГ), которой подвергали беременных самок крыс на 14-16 сутки беременности. Слабое стрессирование (СС) взрослых животных осуществляли в модели «выученная беспомощность» в однократном режиме. Количество глюкокортикоидных рецепторов (ГР), кортиколиберина и проопиомеланокортина (ПОМК) определяли в структурах мозга методом вестерн блот. Транскрипцию глюкокортикоидного рецептора и глюкокортикоид-зависимых маркерных генов определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Количество адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. ПГ вызывает значительные нарушения транскрипции и трансляции ГР и ГР-зависимой транскрипции в гиппокампе и медиальной префронтальной коре, но не в амигдале, по сравнению с контролем. В ответ на СС у ПГ крыс наблюдаются слабые изменения активности глюкокортикоидной системы, в то время как у контрольных животных индуцированная СС активность глюкокортикоидной системы в этих структурах мозга сходна с таковой у интактных животных с ПГ. Нарушение активности глюкокортикоидной системы в экстрагипоталамических структурах головного мозга ПГ крыс сопровождается повышением уровня гипоталамического кортиколиберина по сравнению с контролем независимо от СС. Синтез проопиомеланокортина (ПОМК) в гипофизе и выброс адренокортикотропного гормона (АКТГ) в кровь снижаются в ответ на СС в контрольных крыс, что демонстрирует механизм глюкокортикоидной отрицательной обратной связи. В то же время в гипофизе ПГ крыс обнаружены сниженные уровни ПОМК независимо от СС.

Выводы. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенных перестройках активности глюкокортикоидной системы в структурах мозга крыс, переживших пренатальную гипоксию, предопределяющих развитие хронического депрессивно-подобного состояния, сопряженного со сниженной пластичностью реакций на внешние стимулы.

Владимирова Е.В.

ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА БАКТЕНЕЦИНА В КОМБИНАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ ПРОТИВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНК

(Научный руководитель – д.м.н., чл.-кор. Шамова О.В)

Институт экспериментальной медицины

Введение. Биопленки рассматриваются как серьезная проблема при лечении бактериальных инфекций, так как проявляют повышенную устойчивость к классическим методам лечения антибиотиками. Поэтому поиск новых альтернативных терапевтических подходов имеет важное значение для лечения и ограничения распространения инфекций, связанных с биопленками. Таким подходом может явиться совместное применение антибиотиков с антимикробными пептидами (АМП). Текущие исследования показывают, что ряд природных и синтетических АМП эффективен против биоплёнок на стадии их формирования.

Цель. Оценить влияние комбинаций антибиотиков с синтетическим аналогом природного антимикробного пептида ChVac3.4 или его модификациями RFR-ChVac3.4 (1-14), RFR-ChVac3.4-1-NH₂ на формирование биопленок антибиотикоустойчивыми бактериями *Pseudomonas aeruginosa* (штамм MDR 522/17) и *Acinetobacter baumannii* (штамм 7226/16).

Материалы и методы. Пептид ChVac3.4 и его модификации RFR-ChVac3.4 (1-14), RFR-ChVac3.4-1-NH₂ были химически синтезированы в лаборатории дизайна и синтеза биологически активных пептидов отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Количественную оценку формирующихся биоплёнок проводили спектрофотометрическим методом при помощи окраски кристаллическим фиолетовым.

Результаты. Ранее было установлено, что пептид ChVac3.4 и его модификации RFR-ChVac3.4 (1-14), RFR-ChVac3.4-1-NH₂ в комбинации с антибиотиками амикацином и эритромицином проявляют синергетические и аддитивные антимикробные эффекты. При исследовании способности данных комбинаций препятствовать образованию биопленок выявлено, что все комбинации полностью предотвращают их образование в концентрациях равных МИК (минимальная ингибирующая концентрация, которую определяли с помощью антимикробного теста). При более низких концентрациях исследуемых комбинаций наблюдали частичное подавление образования биопленок. Так, комбинация амикацина с ChVac3.4 в концентрации 1/2 МИК ингибировала образование биопленки *A. baumannii* 7226/16 на 93±9%, с RFR-ChVac 3.4-1-NH₂ – на 84±11%, а с RFR-ChVac3.4 (1-14) – на 57±15%. ChVac3.4 в комбинации с амикацином был способен ослаблять рост биопленок при концентрации до 1/8 МИК (ингибирование 17±3%, а при концентрации 1/4 МИК ингибирование увеличивается до 71±9%). Для комбинаций амикацина с RFR-ChVac3.4 (1-14), RFR-ChVac3.4-1-NH₂ в концентрации 1/4 МИК подавление составило 13±10% и 23±2%, соответственно. Комбинации эритромицина с ChVac3.4, RFR-ChVac3.4 (1-14), RFR-ChVac3.4-1-NH₂ были эффективны только в концентрации 1/2 МИК и подавляли формирование биопленки на 51±11%, 28±3% и

86±3%. В более низких концентрациях эффективность подавления образования биопленки не превышала 12 %. Биопленка *P. aeruginosa* MDR 522/17 оказалась более восприимчивой к влиянию данных комбинаций. Исследуемые комбинации ингибировали рост биопленок во всем диапазоне исследуемых концентраций (до 1/128 МИК). Для комбинации эритромицина с RFR-ChVac3.4 (1-14) и RFR-ChVac 3.4-1-NH₂ самые низкие концентрации, при которых наблюдали уменьшение толщины биопленки >50%, составили 1/16 МИК, а с ChVac3.4 – 1/64 МИК. В случае комбинаций антибиотика амикацина с ChVac3.4, RFR-ChVac3.4 (1-14) и RFR-ChVac3.4-1-NH₂ эффективность ингибирования более 50% была отмечена при концентрациях 1/16 МИК, 1/2 МИК и 1/4 МИК, соответственно.

Выводы. Установлено, что комбинации антибиотиков амикацина и эритромицина с антимикробным пептидом ChVac3.4 и его модификациями RFR-ChVac3.4 (1-14), RFR-ChVac3.4-1-NH₂ подавляют процесс формирования биопленок *A. baumannii* 7226/16 и *P. aeruginosa* MDR 522/17.

Ворвуль А.О.

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕПТИДА АКТГ₆₋₉–PRO-GLY-PRO В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Бобынцев И.И.)

Курский государственный медицинский университет

Курск, Российская Федерация

Введение. Стрессорные воздействия вызывают развитие в стенке кишечника воспалительных процессов и изменение продукции про- и противовоспалительных цитокинов, которые оказывают существенное влияние на психоэмоциональное состояние. При этом роль цитокинов в процессах взаимодействия «кишечник—мозг» остается недостаточно изученным аспектом.

Цель. Оценка уровней про- и противовоспалительных цитокинов при применении АКТГ₆₋₉–ППП в условиях хронического иммобилизационного стресса (ХИС).

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 55 самцах крыс Вистар, разделенных на 5 групп: 1 – контроль (животные, которых не подвергали ХИС, но вводили физиологический раствор); 2-5 – опытные (подвергались ХИС и получали физиологический раствор или АКТГ₆₋₉–ППП в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг). ХИС моделировали путем иммобилизации животных на 2 ч в положении на спине с помощью пластиковых вентилируемых пеналов в течение 2 недель. Через 24 ч после

заключительного стрессорного воздействия животных выводили из эксперимента путём обескровливания.

Определение уровней цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ и фактора хемотаксиса макрофагов-1 (MCP-1) в сыворотке крови, а также выраженность стресс-реакции путем определения концентрации кортикостерона проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием языка программирования R 4.1.0 в интегрированной среде разработки RStudio Desktop 1.4.1717 (RStudio; <https://www.rstudio.com>) с использованием параметрических и непараметрических методов. Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты. Стрессорное воздействие на животных в течение 2 недель приводило к существенному повышению уровней провоспалительных цитокинов и кортикостерона. Так, содержание ИЛ-1 β было выше контрольных значений на 34,8% ($p < 0,05$), ИЛ-6 — на 8,5% ($p < 0,001$), ИФН- γ — в 1,9 раза ($p < 0,05$), кортикостерона - на 15% ($p < 0,01$).

Введение пептида АКТГ₆₋₉-ППП корригировало стрессиндуцированные сдвиги в уровнях цитокинов. Так, у животных группы ХИС+5 мкг/кг АКТГ₆₋₉-ППП концентрации ИЛ-6, ИФН- γ и кортикостерона были ниже на 4,8% ($p < 0,05$), 49,3% ($p < 0,05$) и 20% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с контрольными стрессированными крысами. На фоне внутрибрюшинного введения АКТГ₆₋₉-ППП в дозе 50 мкг/кг наблюдалось снижение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИФН- γ и кортикостерона соответственно на 51,2% ($p < 0,01$), 39,7% ($p < 0,05$) и 9,5% ($p < 0,05$). При этом пептид в дозе 500 мкг/кг оказывал влияние на уровни цитокинов на фоне снижения уровня кортикостерона на 17,7% ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, проведенное нами исследование показало, что 2-недельный ХИС приводит к повышению уровней провоспалительных цитокинов и кортикостерона в сыворотке крови крыс Вистар. При этом внутрибрюшинное введение АКТГ₆₋₉-ППП в дозах 5 и 50 мкг/кг/сут на протяжении всего времени стрессорного воздействия препятствовало развитию установленных у контрольных животных стрессиндуцированных изменений.

Гаркави А.Д., Ереско С.О., Матвеев Н.М., Скабелкин Д.А., Кудрявцева В.А.

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА УРОВЕНЬ мРНК IL13 В ГИППОКАМПЕ ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС В ПЕРИОД ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ

(Научные руководители – ст. науч. сотр., к.м.н. Айрапетов М.И.; проф., д.м.н. Шабанов П.Д)

Институт экспериментальной медицины

Введение. По данным анализа литературных источников выявлена роль IL13 в развитии таких заболеваний, как рассеянный склероз, аутоиммунный энцефаломиелит, ишемия головного мозга и болезнь Паркинсона. IL13 при данных состояниях выступал в роли противовоспалительного цитокина. В условиях длительной алкоголизации отмечаются изменения в экспрессии ряда про- и противовоспалительных цитокинов в различных структурах головного мозга. Предполагается, что данные изменения могут служить причиной развития процессов нейровоспаления и нейродегенерации. Уровень мРНК IL13 ранее не оценивался на модели длительной алкоголизации. Ряд исследователей отметили наличие нейропротекторных свойств у антибиотика рифампицина на различных моделях (Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, литий-пилокарпиновая нейродегенерация). Представляется интересным оценить влияние рифампицина на содержание мРНК IL13 в гиппокампе мозга длительно алкоголизированных крыс, что ранее не исследовалось.

Цель. Целью данного исследования заключалась в определении относительного уровня содержания мРНК IL13 в гиппокампе головного мозга крыс в период отмены длительной алкоголизации, а также произвести фармакологическую коррекцию рифампицином.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар (n=24). Моделирование алкоголизации осуществлялось посредством внутрижелудочного введения 20%-го р-ра этанола (2 г/кг) на протяжении 2 мес. Далее выполнялись внутрибрюшинные инъекции рифампицина (100 мг/кг) в течение 7 дней, группа контроля получала инъекции физ. р-ра. По окончании опыта были взяты образцы гиппокампа мозга для последующего реал-тайм ПЦР-анализа. Суммарная РНК была выделена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). ОТ выполнена набором «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). Реал-тайм ПЦР проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, Россия), праймеры (BioBeagle, РФ). Данные были посчитаны методом $2^{-\Delta\Delta CT}$ и статистически обработаны. В качестве статистического критерия достоверности использовали U-критерий Манна - Уитни.

Результаты. Длительная алкоголизация (2 мес) понизила уровень мРНК IL13 в 3,3 раза ($p < 0.05$) в гиппокампе мозга крыс. Введение инъекций рифампицина (100 мг/кг, 7 дней) повысило уровень мРНК IL13 в 7,7 раз ($p < 0.05$). Выполненное исследование показало, что рифампицин действительно оказывает противовоспалительный эффект, который развивается в условиях длительного потребления этанола в умеренных дозах, что согласуется с результатами других исследователей, которые отмечают сходные эффекты в отношении рифампицина на иных моделях повреждений головного мозга, а также в исследованиях на культурах клеток. Рифампицин (100 мг/кг, 7 дней) обладает нейропротекторным действием, а именно препятствует активации механизмов

нейровоспаления в гиппокампе мозга длительно алкоголизированных крыс путём изменения содержания мРНК IL13.

Выводы. Длительная алкоголизация понижает уровень мРНК IL13 в головном мозге крыс. Рифампицин оказывает положительное фармакологическое воздействие на уровень мРНК IL13 в гиппокампе в эксперименте.

Гаркави А.Д., Ереско С.О., Матвеев Н.М., Скабелкин Д.А., Кудрявцева В.А.

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА УРОВЕНЬ мРНК IL13 В ГИППОКАМПЕ ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС В ПЕРИОД ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ

(Научные руководители – ст. науч. сотр., к.м.н. Айрапетов М.И.; проф., д.м.н. Шабанов П.Д)

Институт экспериментальной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. По данным анализа литературных источников выявлена роль IL13 в развитии таких заболеваний, как рассеянный склероз, аутоиммунный энцефаломиелит, ишемия головного мозга и болезнь Паркинсона. IL13 при данных состояниях выступал в роли противовоспалительного цитокина. В условиях длительной алкоголизации отмечаются изменения в экспрессии ряда про- и противовоспалительных цитокинов в различных структурах головного мозга. Предполагается, что данные изменения могут служить причиной развития процессов нейровоспаления и нейродегенерации. Уровень мРНК IL13 ранее не оценивался на модели длительной алкоголизации. Ряд исследователей отметили наличие нейропротекторных свойств у антибиотика рифампицина на различных моделях (Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, литий-пилокарпиновая нейродегенерация). Представляется интересным оценить влияние рифампицина на содержание мРНК IL13 в гиппокампе мозга длительно алкоголизированных крыс, что ранее не исследовалось.

Цель. Целью данного исследования заключалась в определении относительного уровня содержания мРНК IL13 в гиппокампе головного мозга крыс в период отмены длительной алкоголизации, а также произвести фармакологическую коррекцию рифампицином.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар (n=24). Моделирование алкоголизации осуществлялось посредством внутрижелудочного введения 20%-го р-ра этанола (2 г/кг) на протяжении 2 мес. Далее выполнялись внутривентральные инъекции рифампицина (100 мг/кг) в течение 7 дней, группа контроля получала инъекции физ. р-ра. По окончании опыта были взяты образцы гиппокампа мозга для последующего

реал-тайм ПЦР-анализа. Суммарная РНК была выделена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). ОТ выполнена набором «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). Реал-тайм ПЦР проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, Россия), праймеры (BioVeagle, РФ). Данные были посчитаны методом 2 $\Delta\Delta$ CT и статистически обработаны. В качестве статистического критерия достоверности использовали U-критерий Манна - Уитни.

Результаты. Длительная алкоголизация (2 мес) понизила уровень мРНК IL13 в 3,3 раза ($p < 0.05$) в гиппокампе мозга крыс. Введение инъекций рифампицина (100 мг/кг, 7 дней) повысило уровень мРНК IL13 в 7,7 раз ($p < 0.05$). Выполненное исследование показало, что рифампицин действительно оказывает противовоспалительный эффект, который развивается в условиях длительного потребления этанола в умеренных дозах, что согласуется с результатами других исследователей, которые отмечают сходные эффекты в отношении рифампицина на иных моделях повреждений головного мозга, а также в исследованиях на культурах клеток. Рифампицин (100 мг/кг, 7 дней) обладает нейропротекторным действием, а именно препятствует активации механизмов нейровоспаления в гиппокампе мозга длительно алкоголизированных крыс путём изменения содержания мРНК IL13.

Выводы. Длительная алкоголизация понижает уровень мРНК IL13 в головном мозге крыс. Рифампицин оказывает положительное фармакологическое воздействие на уровень мРНК IL13 в гиппокампе в эксперименте.

Гизатулина А.Р., Ахметшина М.Р., Ердяков А.К., Иванов Е.В.

ЛИПИДНАЯ И УГЛЕВОДНАЯ ВЫСОКОКАЛОРИЙНЫЕ ДИЕТЫ У КРЫС ВЫЗЫВАЮТ РАЗНЫЕ ФОРМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Гаврилова С.А.)

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

Москва, Российская Федерация

Введение. Метаболический синдром (МС) и связанный с ним сахарный диабет 2 типа (СД2) являются важнейшей причиной заболеваемости и смертности. Несмотря на многочисленные исследования, многие механизмы развития МС и СД2 остаются неизвестными, а модели этих патологий сложны и непостоянны. Проявления МС в экспериментальных моделях могут существенно отличаться в зависимости от методики, возраста, пола и линии животных.

Цель. Изучение и сравнение специфических патофизиологических характеристик метаболического синдрома при его моделировании с помощью высококалорийных липидной (с однократным введением стрептозотоцина) и углеводной диет крыс.

Материалы и методы. Исследование проводилось на самцах крыс Wistar массой 300350 г. Контрольная группа состояла из 9 животных, две опытные группы - из 11 животных каждая. После адаптации в течение месяца в экспериментальных группах изменяли диету. Первая группа получала 20% раствор фруктозы вместо питьевой воды (Фр). Вторая группа потребляла высокожировую корм (58,7% жиров, 25% белков, 16,3% углеводов; Ж+С). Второй группе через две недели после начала диеты провели однократную интраперитонеальную инъекцию стрептозотоцина в дозе 25 мг/кг (малая доза, обратимое повреждение поджелудочной железы). Третья группа получала стандартные диету и питье (К). До начала диеты и каждые 2 недели после фиксировали следующие параметры: масса животных, концентрация глюкозы в капиллярной крови, температурная болевая чувствительность. Каждые 4 недели измеряли концентрацию кетоновых тел в крови, артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, жировых депо. В образцах крови определяли концентрацию глюкозы, холестерина, триглицеридов (колориметрически) и инсулина (ИФА), по концентрации глюкозы и инсулина рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR.

Результаты. Во всех временных точках не обнаружены значимые отличия массы тела между группами. Показатели глюкозы в крови существенно увеличились в группе Ж+С через две недели после инъекции стрептозотоцина и оставались на стабильно высоком уровне до конца эксперимента. Концентрация глюкозы до начала эксперимента составила $6,4 \pm 0,8$ ммоль/л в К, $6,0 \pm 0,6$ ммоль/л в Ж+С, $6,0 \pm 0,5$ ммоль/л в Фр. В конце эксперимента: $6,3 \pm 0,5$ ммоль/л, $18 \pm 5,3$ ммоль/л и $6,5 \pm 0,4$ ммоль/л. Также в группе Ж+С изменилась концентрация кетоновых тел в крови. Крысы в группах Фр и Ж+С потребляли значительно больше воды по сравнению с К. При анализе АД не обнаружено значимых изменений в динамике систолического, диастолического и пульсового давления. В группе Ж+С с 7-й недели эксперимента зафиксировано снижение ЧСС ($p=0,003-0,014$). По данным УЗИ в группе Ж+С значительно увеличились к концу эксперимента размеры печени ($p=0,036$).

Выводы. Высокожировая и углеводная диеты у самцов крыс Wistar приводят к развитию различных по патофизиологическим характеристикам форм МС. При высокожировой диете с однократным введением стрептозотоцина у крыс наблюдаются более выраженные нарушения липидного и углеводного метаболизма. Более простая в выполнении модель метаболического синдрома с питьевой фруктозой так же вызывает метаболические изменения. Нормальная концентрация глюкозы является преимуществом для изучения метаболических нарушений без гипергликемии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00344, <https://rscf.ru/project/22-25-00344/>

Гоглев А.В., Москалёв А.В.

СРЕДНИЙ ВОЗРАСТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГРАФИКАМИ СМЕННОЙ РАБОТЫ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Генералова А.Г.)

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

Витебск, Республика Беларусь

Введение. В последнее десятилетие работа в ночную смену рассматривается как один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют лишь единичные исследования, посвящённые изучению связи фибрилляции предсердий и работы в ночную смену.

Цель. Изучить влияние работы в ночную смену на средний возраст установления диагноза фибрилляции предсердий среди некурящих пациентов.

Материалы и методы. Нами были обследованы 68 пациентов, которые имели различные графики сменной работы до установления диагноза ФП. Средний возраст опрошенных и стандартное отклонение составили $65,22 \pm 6,16$ лет; медиана возраста [1-3 квартили] – 65,5 [61,75-70,25] лет. В исследуемую группу вошли 31 пациент с ночной работой в анамнезе до установления диагноза, в контрольную группу – 37 пациентов без ночной работы в анамнезе. Мужчин в выборке - 17 человек (25%), женщин - 51 человек (75%). Избыточную массу тела ($ИМТ \geq 25$) имели 63 человека (93%). Сопутствующую артериальную гипертензию имели 61 человек (90%), сахарный диабет 2-го типа – 16 человек (24%). Факторы риска ФП в исследуемой и контрольной группах распределились следующим образом: пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией в исследуемой группе - 27 (87%), в контрольной - 34 (92%); пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа в исследуемой группе - 6 (19%), в контрольной - 10 (27%); пациентов с избыточной массой тела в исследуемой группе - 31 (100%), в контрольной - 32 (87%); мужчин в исследуемой группе - 10 (32%), в контрольной - 7 (19%). Для определения нормальности распределения возраста постановки диагноза в исследуемой и контрольной группах нами был использован тест Шапиро-Уилка. С помощью критерия Бартлетта проверяли равенство дисперсий двух выборок. Для сравнения среднего возраста постановки диагноза в исследуемой и контрольной группах использовали t-критерий

Стьюдента. Поскольку исследуемая и контрольная группы были неоднородны по факторам риска ФП, нами была оценена достоверность различий этих факторов с помощью двустороннего точного критерия Фишера (для исключения возможной ошибки конфаундинга). Пороговый уровень статистической значимости для всех статистических методов был принят за 0,05.

Результаты. Возраст установления диагноза фибрилляции предсердий в исследуемой и контрольной группах имел нормальное распределение ($W=0,967$; $p\text{-value}=0,448$ и $W=0,965$; $p\text{-value}=0,281$ соответственно). Дисперсии в обеих выборках были равны ($K\text{-squared}=0,207$; $df=1$; $p\text{-value}=0,649$). Средний возраст и ошибка среднего постановления диагноза фибрилляции предсердий в исследуемой группе составил $55,09\pm 1,36$ лет и статистически значимо различался с контрольной группой – $60,51\pm 1,15$ лет ($t=-3,067$; $df=66$; $p\text{-value}=0,003$). Исследуемая и контрольная группы статистически значимо не различались по таким факторам риска фибрилляции предсердий как: сопутствующая артериальная гипертензия ($p\text{-value}=0,694$), сопутствующий сахарный диабет 2-го типа ($p\text{-value}=0,570$), избыточная масса тела ($p\text{-value}=0,058$) и пол ($p\text{-value}=0,265$).

Выводы. Работа в ночную смену статистически значимо влияет на возраст возникновения фибрилляции предсердий у некурящих пациентов. Пациентам с ночной работой в анамнезе диагноз ФП выставляется в среднем на 5 лет раньше, чем пациентам без ночных дежурств ($p\text{-value}=0,003$).

Горохова А.В., Насибов Т.Ф., Порохова Е.Д.

ЭФФЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ SAUSSUREA CONTOVERSA НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК МЫШЕЙ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Хлусов И.А.)

Сибирский государственный медицинский университет

Томск, Российская Федерация

Введение. Экстракты *Saussurea controversa* (SC) применяются в народной медицине для лечения многих заболеваний, в том числе заболеваний опорно-двигательной системы. Перспективным является использование биологически активных веществ (БАВ), выделенных из экстракта SC, для улучшения биосовместимости ортопедических имплантатов. Однако, токсическое влияние отдельных БАВ данного растения на организм человека не изучалось. В связи с этим, актуально изучение влияния БАВ, выделенных из экстракта SC, на органы выделительной системы.

Цель. Изучение влияния внутрижелудочного введения флавоноидов, полисахаридов или хелидоновой кислоты, выделенных из экстракта *Saussurea controversa*, на морфологическое состояние почек мышей.

Материалы и методы. Для эксперимента были изготовлены титановые пластины с кальций-фосфатным покрытием (Ткф). Исследование проводилось на 55 самках мышей линии Balb/c, возрастом не менее 12 недель. Была выделена группа животных, использующихся для получения костного мозга (КМ) (n=10). Другой части животных проводилась операция: под наркозом мышам выполнялся разрез кожи, с формированием бокового кармана с внедрением подкожно Ткф с предварительно нанесенным *in vitro* столбиком КМ. Ложно-оперированным (ЛО) животным проводили аналогичную операцию без имплантации Ткф. Далее животным соответствующих групп внутрижелудочно вводили воду или водную суспензию БАВ в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 45 дней. Таким образом, было сформировано 9 групп по 5 особей: интактные (ИНТ), ЛО с введением воды (В), полисахаридов (П), флавоноидов (Ф), и хелидоновой кислоты (ХК), а также подвергшиеся имплантации Ткф с введением В, П, Ф и ХК. Через 45 дней животных выводили из эксперимента, извлекали внутренние органы и изготавливали гистологические препараты почек. На препаратах оценивали микроморфологию почки, общую площадь паренхимы, площадь коркового и мозгового вещества, удельное количество и площадь почечных телец. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS и критерия Крускала-Уоллиса ($p < 0,05$).

Результаты. При морфологическом исследовании почки интактных мышей имели типичное строение, патологических изменений не наблюдалось. Морфофункциональное состояние почек животных контрольных групп (ЛОВ и ТкфВ) значимо не отличалось от такового у интактных животных. Как у ЛО, так и у подвергшихся имплантации Ткф животных на фоне введения БАВ, площадь паренхимы почек, коркового и мозгового вещества, а также удельное количество почечных телец достоверно не отличались от аналогичных показателей в интактной группе. Канальцевый аппарат почек ИНТ и ЛО животных, а также животных с вживленным Ткф имел типичное строение. В свою очередь, введение Ф и ХК приводило к значимому увеличению площади почечных телец в сравнении с значениями контрольными групп. Данные различия обусловлены гиперемией сосудов клубочка, что может предполагать усиление клубочковой фильтрации. Добавление П в рацион мышей с вживленным Ткф не оказывало значимого влияния на морфофункциональное состояние почек при сравнении с группами контроля и ИНТ.

Выводы. Внутрижелудочное введение БАВ, выделенных из экстракта *Saussurea controversa*, не оказывает значимого токсического действия на морфологию почек мышей. При этом следует изучить способность Ф и ХК увеличивать скорость клубочковой фильтрации.

Грифлюк А.В.

ГИПЕРТЕРМИЯ, СОПРОВОЖДАЕМАЯ ФЕБРИЛЬНЫМИ СУДОРОГАМИ, ЗАДЕРЖИВАЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ГИППОКАМПА

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Постникова Т.Ю.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Фебрильные судороги (ФС) – распространенное неврологическое нарушение раннего возраста. В данный период идут процессы созревания нервной системы, и ФС могут привести к нарушениям нормального развития мозга и, в частности, гиппокампа, одной из наиболее уязвимых структур при данной патологии.

Цель. Изучение морфологических и функциональных изменений в гиппокампе крыс после ФС.

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах крыс Вистар. В возрасте 10 дней крыс на 30 минут помещали в камеру, где с помощью потока теплого воздуха поддерживали температуру 46°C. В таких условиях повышается температура тела животных и развиваются ФС. В экспериментальную группу были включены животные, у которых ФС наблюдались не менее 15 минут. Животные контрольной группы гипертермии не подвергались.

Электрофизиологические исследования, которые включали в себя изучение долговременной синаптической потенциации (ДВП) проведены на переживающих срезах мозга (400 мкм) животных трех возрастных групп: 12 дней, 21-23 дня, 51-55 дней. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) отводили от радиального слоя поля СА1 гиппокампа. ДВП индуцировали высокочастотной стимуляцией. Регистрацию пВПСП после стимуляции производили в течение часа. Величину пластичности рассчитывали как отношение наклона восходящей фазы у усредненных потенцированных и базовых пВПСП.

Гистологические исследования, направленные на изучение астроцитов в гиппокампе крыс после ФС, проведены на животных двух возрастов: 12 и 21-23 дней. После проведения транскардиальной перфузии фосфатным буфером и 4% параформальдегидом (4% PFA) головной мозг извлекали, помещали в 4% PFA для фиксации тканей, затем в 30% раствор сахарозы, замораживали и изготавливали с использованием криотома срезы толщиной 20 мкм, содержащие гиппокамп. Непрямым иммуногистохимическим методом определяли экспрессию кислого глиального фибриллярного белка GFAP в двух отделах гиппокампа (радиальный слой полей СА1 и СА3). Процент площади на микрофотографиях, занимаемой GFAP-положительными объектами, считали с помощью программы ImageJ.

Результаты. У животных и контрольной, и экспериментальной группы в возрасте 12 дней ДВП нестабильна и постепенно снижается через полчаса после индукции, что характерно для данного возраста ($1,23 \pm 0,06$ и $1,09 \pm 0,08$ соответственно). У животных после гипертермии с ФС в возрасте 21 дня и 55 дней ДВП достоверно снижена по сравнению с контрольной группой (21 день: контроль – $1,61 \pm 0,09$, ФС – $1,27 \pm 0,07$; 55 дней: контроль – $1,61 \pm 0,11$, ФС – $1,22 \pm 0,09$). Также у животных экспериментальной группы в возрасте 21 дня ДВП нестабильна, т.е. ход кривой ДВП после стимуляции такой же, как у животных 12 дней.

У животных после гипертермии с ФС в возрасте 12 дней процент площади, занимаемой GFAP-положительными объектами, не отличается от значений контрольной группы (CA1: контроль – $6,0 \pm 0,9\%$, ФС – $7,5 \pm 1,0$; CA3: контроль – $4,3 \pm 0,9\%$, ФС – $5,9 \pm 1,0$). Но к 21 дню жизни у контрольных животных данное значение увеличивается (CA1: $9,0 \pm 0,9\%$; CA3: $7,5 \pm 0,9\%$), что связано с морфологическими изменениями астроцитов в период развития нервной системы. При этом у экспериментальных животных площадь, занимаемая GFAP-положительными объектами, меньше, чем у контрольных животных (CA1: $6,0 \pm 0,8\%$; CA3: $4,3 \pm 0,6\%$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что гипертермия, сопровождаемая ФС, вызывает задержку функционального созревания гиппокампа. У крыс в возрасте 21 дня характеристики ДВП такие же, как у животных 12 дней. Эти изменения сопровождаются замедлением морфологического развития астроцитов. Работа поддержана грантом РНФ № 23-25-00143.

Ласеева М.Г., Гулина А.С., Рачкова Д.М.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ К ПРЕПАРАТАМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

(Научный руководитель – д.м.н. Власова Т.И.)

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва

Саранск, Российская Федерация

Введение. Лекарственная резистентность к антиретровирусной терапии (АРТ) связана с высокой мутационной активностью ВИЧ и является одной из причин неэффективности лечения и прогрессирования инфекции.

Цель. Изучить причины вирусологической неэффективности АРТ и провести анализ распространенности мутаций резистентности к препаратам АРТ среди ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Республике Мордовия и получающих АРТ.

Материалы и методы. 37 образцов крови с детектируемой вирусной нагрузкой от ВИЧ-инфицированных пациентов (7800 ± 800 МЕ/мл), состоящих на диспансерном наблюдении в "Мордовском республиканском центре профилактики и борьбы со СПИД", принимающих АРТ более 24 недель. Эпидемиологические, демографические и клинические данные, включая опыт применения АРТ для терапии ВИЧ-инфекции, были получены из медицинских карт пациентов. Тестирование на лекарственную устойчивость ВИЧ проводилось методом генотипирования с применением диагностических тест-систем HIV-Resist-Seq (производство – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Результаты. В группу обследования вошли пациенты с различным количеством ранее назначенных схем терапии. Только одну схему АРТ получали 8,1% больных исследуемой группы (3 человека), в 40,5% случаев применялось две схемы (15 пациентов), у 18,9% – три схемы (7 пациентов), у 5,5% – четыре схемы (2 человека) и у 27% пациентов было использовано более пяти схем (10 больных).

Исследуемая группа пациентов продемонстрировала прогрессирование вiremии в течение 24 недель с момента приема АРТ, что определило смену схемы АРТ.

Устойчивость только к одному классу антиретровирусных препаратов выявлена у 13,3% пациентов, имеющих резистентность; к двум классам – у 80,0% (НИОТ – нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, ННИОТ – нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы); к трем классам – у 6,7%. Образцы с фармакорезистентностью изолированно к НИОТ или ННИОТ не встречались, только к ИП (ингибиторам протеаз) резистентность отмечена у 13,3% пациентов. В образцах с фармакорезистентностью к ИН (нуклеотидные ингибиторы) наиболее часто встречались мутации LL3F (38,4%), M46I (11,2%), L89T (9,3%). Устойчивость к НИОТ и ННИОТ была обусловлена мутациями M184V (81,1%) – устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину; A62V (38,5%) и T215F (19,3%) – аналогам тимидина; L74V (18,1%) – нетимидиновым аналогам нуклеозидов; K103N- 36,4% пациентов.

Выводы. В Республике Мордовия среди ВИЧ-инфицированных фармакорезистентность к АРТ в 87,5% случаев была сопряжена с мутациями генов ВИЧ. Наибольшая частота встречаемости зарегистрирована для M184V (81,1%) – сопряженность с устойчивостью к НИОТ.

Деданишвили Н.С.², Пюрвеев С.С.^{1,2}, Помигалова А.М.²

МАТЕРИНСКАЯ ДЕПРИВАЦИЯ ИЗМЕНЯЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ГРЕЛИНА *GHSR1A* В МИНДАЛЕВИДНОМ ТЕЛЕ У САМЦОВ КРЫС

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Лебедев А.А.¹, д.м.н., проф. Васильев А. Г. ²)

¹ Институт экспериментальной медицины

Введение. Воздействие стрессоров окружающей среды в раннем возрасте может повлиять на нейронную пластичность структур головного мозга и повысить уязвимость к психопатологиям. Стресс в раннем возрасте вызывает нейроэндокринные нарушения, связанные с социальными и эмоциональными изменениями в поведении, которые могут сохраняться на протяжении всей жизни. У людей, особенно с пренатального периода до первых лет жизни, мозг претерпевает быстрое развитие и очень чувствителен к влиянию положительных и отрицательных внешних впечатлений.

Цель. Изучить влияние материнской депривации на формирование компульсивного поведения и экспрессию гена рецептора грелина *GHSR1A* в миндалевидном теле у исследуемых животных.

Материалы и методы. В работе использовался метод материнской депривации, включающий в себя ежедневное отнятие выводка от матери со 2 по 12 день после рождения. В опыте использовали самцов в возрасте 90-100 дней и весом 200-250 г. Далее животных тестировали с помощью стандартного теста на определение компульсивного поведения «тестом закапывания шариков». В клетку размером 20 × 25 × 17 см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равноудаленно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 минут. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3. Каждое животное тестировали 3 раза. По завершении опытов животных декапитировали с выделением миндалевидного тела, образцы мозга замораживали в жидком азоте с дальнейшим проведением ПЦР с детекцией в режиме реального времени (“Mx3005P”, “Stratagene”, США) проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей SYBR Green (“Синтол”, Россия), смесь специфических прямых и обратных праймеров. Статистический анализ между контрольной и экспериментальной группами проводили параметрическим критерием Стьюдента с использованием пакета GraphPad Prism 9.4.1.

Результаты. В ходе проведенной работы мы определили, что стресс в раннем возрасте приводит к изменениям в поведенческих реакциях по результатам «теста закапывания шариков» с формированием устойчивого статистически достоверного ($p < 0.05$) увеличения количества закопанных шариков у экспериментальной группы со стрессом материнской депривации ($6,80 \pm 0,91$) по отношению с интактной группой, выступающих в качестве контрольных животных ($3,50 \pm 0,64$).

Далее определяли уровень экспрессии гена *GHSR1A* в миндалевидном теле головного мозга исследуемых животных. ПЦР анализ показал двухкратное статистически

достоверное ($p < 0.05$) увеличение экспрессии гена *GHSR1A* у животных, подвергшихся депривации от матери в раннем онтогенезе в отношении контрольной группы животных.

Выводы. Полученные в ходе исследования данные указывают на то, что действие стрессоров в раннем онтогенезе вызывают стратегию поведения, связанную с повышением компульсивного компонента игровой зависимости. Материнская депривация приводит к повышению экспрессии гена *GHSR1A* в миндалевидном теле по сравнению с контрольной группой животных.

Деркачев И.А.

МАТЕРИНСКАЯ ДЕПРИВАЦИЯ ИЗМЕНЯЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ГРЕЛИНА *GHSR1A* В МИНДАЛЕВИДНОМ ТЕЛЕ У САМЦОВ КРЫС

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Маслов Л.Н.)

Научно-исследовательский институт кардиологии

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

Томск, Российская Федерация

Введение. Адаптация к хронической непрерывной гипоксии (ХНГ) формирует стойкий кардиопротекторный эффект. Однако данные о реализации данного феномена при экспериментальном метаболическом синдроме (МС) отсутствуют.

Цель. Изучить влияние метформина на инфаркт-лимитирующий эффект ХНГ при МС.

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах крыс Вистар ($n = 55$). Животных 1-й и 2-й групп содержали на стандартной диете. Животных 3-й, 4-й и 5-й групп содержали в течение 12 недель на высокоуглеводной высокожировой диете (ВУВЖД) с заменой воды на 20% раствор фруктозы. Животные 5-й группы последние 3 недели диеты получали метформин (200 мг/кг/сутки). Животных 1-й и 3-й групп содержали в стандартных условиях вивария. Крыс 2-й, 4-й и 5-й группы подвергали воздействию ХНГ в течение 3 недель (12% O₂, 0,03% CO₂).

Перед коронароокклюзией измеряли давление, проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ). Для моделирования коронароокклюзии накладывали лигатуру на левую коронарную артерию на 45 минут с последующим её удалением для реперфузии (2 ч). После окончания реперфузии извлекали сердце, определяли размер инфаркта; забирали образцы крови, определяли биохимические параметры.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 13.0. Соответствие распределения нормальному закону оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий между группами определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Фишера. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p принимали равным 0,05.

Результаты. ВУВЖД приводила к увеличению массы тела, массы миокарда, печени и почек, накоплению брюшного жира, повышению уровней глюкозы, инсулина, триглицеридов, холестерина в крови, инсулинорезистентности, повышению систолического АД.

ХНГ при МС приводила к снижению массы тела, органов до значений контроля. ХНГ на фоне МС предупреждала увеличение уровней триглицеридов, холестерина, глюкозы, формирование толерантности к глюкозе и инсулину. Сохранялось повышение содержания инсулина в крови.

МС приводил к повышению содержания лептина, адипонектина в сыворотке крови относительно контрольной группы. ХНГ предупреждала увеличение уровня адипонектина.

Метформин не влиял на содержание глюкозы, инсулина, триглицеридов, холестерина, показатели толерантности к глюкозе и инсулину у крыс с МС при ХНГ. Однако снижал содержание лептина и адипонектина относительно крыс с МС.

Размер инфаркта у адаптированных к гипоксии животных был на 43% меньше, чем в контрольной группе. Размер инфаркта у крыс, адаптированных к ХНГ на фоне МС, был на 25% ниже по сравнению с группой МС и на 18% ниже по сравнению с контролем. Метформин не влиял на размер инфаркта у адаптированных к гипоксии крыс с МС в сравнении с группой адаптированных к гипоксии животных на фоне МС.

Выводы. Кардиопротекторный эффект хронической непрерывной гипоксии снижен у крыс с метаболическим синдромом. Применение метформина не корректирует ослабление инфаркт-лимитирующего действия ХНГ при метаболическом синдроме.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00048. Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика». Автор выражает признательность в.н.с. Нарыжной Н.В. за помощь в планировании исследования.

Диесниров Г. П.

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В ГИПНОКАМПЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Введение. Эпилептический статус (ЭС) запускает множество патологических изменений в нервной системе, которые в дальнейшем могут приводить к нарушению работы мозга и развитию эпилепсии. Наиболее часто при височной эпилепсии (ВЭ) страдает гиппокамп, который играет важную роль в консолидации памяти. Несмотря на то, что механизмы эпилептогенеза активно изучаются, до сих пор полная последовательность событий остается неясной, а терапевтических подходов, надежно предотвращающих эпилептогенез не разработано.

Цель. Исследовать свойства глутаматергической передачи в гиппокампе крыс на разных этапах литий-пилокарпиновой модели ВЭ.

Материалы и методы. У самцов крыс Вистар в возрасте 21 день внутрибрюшинным введением пилокарпина (30 мг/кг) индуцировали ЭС, перед этим за сутки вводили LiCl (127 мг/кг), за полчаса - метилскополомин (1 мг/кг). Электрофизиологические исследования проводили через 1 день после ЭС (острая фаза), 3 и 7 дней (латентная фаза) и через 30 дней (хроническая фаза) после ЭС. Регистрацию полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП) осуществляли в лучистом слое поля CA1. Для каждого среза рассчитывали амплитуду пресинаптического популяционного спайка (прПС) и полевого постсинаптического (пПСП) потенциала. Эффективность синаптической нейротрансмиссии определяли по максимальному наклону кривой вход/выход, который находили путем аппроксимации функцией Гомперца. Также изучалось изменение отношения амплитуд ответов (величина кратковременной фасилитации) при подаче парных стимулов с разным интервалом (от 30 до 500 мс). С помощью метода патч-кламп в режиме «целая клетка» изучались частота и средняя амплитуда спонтанных спайкований на пирамидных нейронах поля CA1.

Результаты. В острой фазе модели амплитуда пПСП снижена по сравнению с контролем, особенно при большой силе стимуляции ($F_{1,448} = 7,5$; $p < 0,01$). Анализ вход/выход зависимости показал значительное снижение уровня синаптической нейротрансмиссии на 1-е сутки после ЭС ($t = 2,77$, $p < 0,01$). В латентной фазе модели было обнаружено снижение прПС на 3-й день по сравнению с контрольной группой ($F_{2,567} = 8,3$; $p < 0,001$). Однако соотношение вход/выход значимо снижается только к 7-му дню после перенесенного ЭС ($F_{2,76} = 3,58$; $p < 0,05$). Изменений в величине кратковременной фасилитации в острую и хроническую фазу выявлено не было ($F_{1,204} = 0,47$; $p = 0,93$ и $F_{2,240} = 0,18$; $p = 0,84$ соответственно). В хронической фазе наблюдается значительное снижение амплитуды пПСП ($F_{1,707} = 17,0$; $p < 0,001$). В этот период также происходит значительное ослабление синаптической нейротрансмиссии ($t = 2,19$, $p < 0,05$). В хронической фазе для

отношения амплитуд ответов, дисперсионный анализ выявляет различия между контрольной и ВЭ группами ($F_{1,324} = 13,1$; $p < 0,01$). Регистрация спонтанных событий на пирамидных нейронах через 30 дней после ВЭ выявила повышение частоты спайкования клеток на 118% ($t = 2,5$, $p = 0,02$), но амплитуда пВПСП не изменялась ($t = 0.60$, $p = 0,56$).

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о комплексе изменений в глутаматергической системе гиппокампа после ЭС, которые включают в себя, высокую фоновую активацию глутаматергической системы в хроническую фазу модели при наличии снижения эффективности синаптической передачи на всех этапах формирования ВЭ. Эти данные могут помочь в разработке рационально обоснованной терапии предотвращения эпилептогенеза и развития эпилепсии.

Работа поддержана грантом РФФ 22-75-00131.

Довгалова А.

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

(Научный руководитель – к.м.н., проф., доц. Строев Ю. И)

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Вопрос об этиологии подострого тиреоидита (ПТ) Де Кервена спорный. Большинство полагает, что ПТ – индуцируемая вирусами аутоиммунная болезнь щитовидной железы (ЩЖ), что подтверждается на практике высоким лечебным эффектом глюкокортикоидов. ПТ подвержены лица с геном HLA-DW35, которые восприимчивы к вирусам. Внедрение вируса в тироциты ведет к их альтерации, в результате чего в кровь попадает избыток Т3 и Т4, что формирует клинику гипертироза, но без гиперфункции самой ЩЖ. ПТ проявляется инфильтрацией ЩЖ гистиоцитами и гигантскими клетками (патогномичный морфологический симптом ПТ). COVID-19 также может стать причиной ПТ (Brancatella A. et al., 2020; Mattar S. A. M. et al., 2020). Однако, по мнению E. Nishihara (2008), Desailloud R., Hober D. (2016), явной связи ПТ с вирусами нет, и что инфекция и аутоиммунитет лишь сопровождают патогенез ПТ.

Материалы и методы. Изучен анамнез 37 больных с ПТ (женщин – 36, мужчин – 1; средний возраст – $48,1 \pm 2,1$ г.), обратившихся в Клинику «БалтМед Гавань» в 2009-2022 гг. У большинства из них в анамнезе – аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото. В «доковидном» периоде (2009–2019 гг.) число лиц с ПТ составило всего 26, но всего за 2 «ковидных» года их было 11. Все они имели боли в области ЩЖ с типичной для ПТ

иррадиацией (уши, нижняя челюсть), общую слабость, проливные поты, тахикардию, потерю веса. У всех был получен лечебный эффект от преднизолона (тест Крайла). Пример тяжелого ПТ – наше наблюдение.

Б-ная Д-юн М.А., 52 лет (и/б № 422), обратилась в клинику «БалтМед Гавань» 27.09.2022 г. с жалобами на резкую общую слабость, лихорадку до 38,8°C, дискомфорт в области шеи. В декабре 2020 г. после гинекологического вмешательства заболела COVID-19. УЗИ ЩЖ (по поводу болей в шее) 14.12.20 г.: «ЩЖ расположена обычно. Размеры слегка увеличены – около 27 см³. В правой доле – 3 гипэхогенных неоднородных образования с неровными контурами, В левой доле – 2 подобных образования. В средней трети шеи – гипэхогенные лимфоузлы. Заключение: Опухолевидные (узловые) образования щитовидной железы. Рак? Тиреоидит?». ТТГ 19.01.21 г. – 0,01 мкМЕ/мл, св. Т3 –1,75 пмоль/л, св. Т4 – 18,0 пмоль/л, АТ к ТГ – 5,0 МЕ/мл, АТ к ТПО – 72,0 ЕД/мл (гипертироз!). Рецидив болей в шее – жарким летом 2022 г. Направлена к хирургу, который рекомендовал консервативную терапию. 27.09.2022 г. ей был назначен преднизолон (10 мг), который уже 28.09.2022 г. устранил боли в ЩЖ. Осмотр 16.12.2022 г. показал, что все симптомы ПТ от приёма преднизолона исчезли. ТТГ – 0,29 мкМЕ/л, св. Т3 – 4,0 пмоль/л, св. Т4 – 11,7 пмоль/л. УЗИ ЩЖ 08.11.2022 г. – вообще без видимой патологии, узлов нет, объем ЩЖ уменьшился до 11,5 см³.

Результаты. В острой фазе модели амплитуда пПСП снижена по сравнению с контролем, особенно при большой силе стимуляции ($F_{1,448} = 7,5$; $p < 0,01$). Анализ вход/выход зависимости показал значительное снижение уровня синаптической нейротрансмиссии на 1-е сутки после ЭС ($t = 2,77$, $p < 0,01$). В латентной фазе модели было обнаружено снижение прПС на 3-й день по сравнению с контрольной группой ($F_{2,567} = 8,3$; $p < 0,001$). Однако соотношение вход/выход значимо снижается только к 7-му дню после перенесенного ЭС ($F_{2,76} = 3,58$; $p < 0,05$). Изменений в величине кратковременной фасилитации в острую и хроническую фазу выявлено не было ($F_{1,204} = 0,47$; $p = 0,93$ и $F_{2,240} = 0,18$; $p = 0,84$ соответственно). В хронической фазе наблюдается значительное снижение амплитуды пПСП ($F_{1,707} = 17,0$; $p < 0,001$). В этот период также происходит значительное ослабление синаптической нейротрансмиссии ($t = 2,19$, $p < 0,05$). В хронической фазе для отношения амплитуд ответов, дисперсионный анализ выявляет различия между контрольной и ВЭ группами ($F_{1,324} = 13,1$; $p < 0,01$). Регистрация спонтанных событий на пирамидных нейронах через 30 дней после ВЭ выявила повышение частоты спайкования клеток на 118% ($t = 2,5$, $p = 0,02$), но амплитуда пВПСП не изменялась ($t = 0,60$, $p = 0,56$).

Выводы. Прирост случаев ПТ в СПб при эпидемии COVID-19 указывает на их связь. Клиника ПТ в «доковидный» и «постковидный» периоды не различалась: наблюдались классические признаки воспаления ЩЖ по А. Цельсу–К. Галену; получен лечебный эффект от преднизолона; сохранялись известные периоды течения ПТ – смена гипертироза в острой фазе ПТ на гипотироз в его исходе, что требовало коррекции функции ЩЖ левотироксином. У большинства были выявлены АТ к ТГ и АТ к ТПО в различных титрах. Следовательно, лица с АИТ при COVID-19 подвержены риску другой

аутоиммунной болезни – ПТ Де Кервена. Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00113, соглашение от 13.05.2022.

Довыденко М.В.

СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА В МЕЖПАЛЬЦЕВОЙ АРТЕРИИ И СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Халено О.В.)

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

Смоленск, Российская Федерация

Введение. Тяжесть патологии, вызванной COVID-19, обусловлена степенью поражения легочной ткани, однако осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы быстро становятся одной из ключевых угроз при коронавирусной инфекции, заметно ухудшающих прогноз. Показано, что в основе возникновения кардиоваскулярной патологии при инфицировании SARS-CoV-2 лежит формирование эндотелиита с последующим системным нарушением микроциркуляции и микрососудистым тромбозом, что и приводит к развитию осложнений.

В основе долгосрочных симптомов у пациентов с постковидным синдромом также лежит формирование микротромбов вследствие эндотелиита и васкулита. Однако до настоящего времени основные формы расстройств микроциркуляции и диагностические критерии, свидетельствующие о необходимости их коррекции до конца не изучены.

Цель. Выявить особенности гемодинамики в межпальцевой артерии и системе микроциркуляции у больных с постковидным синдромом.

Материалы и методы. Обследованы пациенты с постковидным синдромом (n=12), поступившие в больницу медицинской реабилитации через 4-6 недель после лечения в инфекционном госпитале с диагнозом COVID-19 и поражением легочной ткани по данным КТ 50-70%. В контрольную группу включены лица (n=13) без признаков сопутствующей патологии, которые не болели COVID-19 в течение последних 6 месяцев. Состояние кровотока в межпальцевой артерии и микроциркуляцию в области ногтевого валика второго пальца кисти изучали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВУЗДГ).

Результаты. У пациентов с постковидным синдромом в межпальцевой артерии показатели линейной и объемной скорости кровотока были меньше значений в

контрольной группе: максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости - на 61,6%, средняя линейная скорость кровотока по кривой максимальной скорости - на 64%, средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости - на 37,5%, диастолическая скорость по кривой максимальной скорости - на 55%, систолическая объемная скорость по кривой средней скорости - на 62%, средняя объемная скорость - на 38%. Выявленные изменения гемодинамики в межпальцевой артерии сопровождались повышением периферического сосудистого сопротивления: индекс Гослинга (PI) оказался на 69,8%, а индекс Пурсело (RI) - на 89,3% больше, чем у здоровых лиц.

Показатели, характеризующие скорость кровотока в системе регионарного кровообращения у больных постковидным синдромом, статистически значимо не различались со значениями в контроле, а значения PI и RI, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление, оказались больше на 70% и 84% соответственно.

В группе пациентов с постковидным синдромом показатели гемодинамики существенно различались и по своим спектральным характеристикам, в зависимости от тяжести текущего состояния и эффективности восстановительной терапии. При тяжелом течении постковидного синдрома выявлены признаки вазоконстрикции, преобладание красный спектра и обеднение спектральных характеристик, уменьшение амплитудных показателей, снижение пристеночного кровотока в межпальцевой артерии и системе микроциркуляции.

Выводы. У пациентов с постковидным синдромом снижение линейной и объемной скорости кровотока в межпальцевой артерии сопровождалось повышением периферического сосудистого сопротивления как в этом сосуде, так и в системе микроциркуляции. Изучение спектральных характеристик ВУЗДГ позволяет сделать заключение о большей степени расстройств гемодинамики у пациентов с тяжелым течением постковидного синдрома. Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для оценки тяжести течения заболевания, прогноза и оценки эффективности терапии.

Доржиева С.С.¹, Корепанов В.А.²

ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ МОНОНУКЛЕАРОВ КРОВИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

(Научный руководитель – к.м.н., Реброва Т.Ю.)

¹ Сибирский государственный медицинский университет

² Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

Введение. Болезни сердечно-сосудистой системы являются превалирующими в структуре заболеваемости и смертности развитых стран. Среди них наиболее распространенными являются ишемическая болезнь сердца и ассоциированные с ней нарушения ритма сердца (НРС). Работа кардиомиоцитов тесно связана с дыханием митохондрий (Мтх). В норме в организме человека все Мтх имеют одинаковый геном и, соответственно, функциональные возможности. Это в полной мере относится и к Мтх ядродержащих клеток крови, поэтому они могут являться репрезентативными в отношении Мтх кардиомиоцитов.

Цель. Сравнить дыхательную активность митохондрий лейкоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда и с нарушениями ритма сердца.

Материалы и методы. В качестве исследуемого материала использовали венозную кровь пациентов с ИБС без инфаркта миокарда из отделения патологии миокарда (группа ОПМ) (n=22; мужчины – 54,5%, женщины – 45,5%) и пациентов с ИБС и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами по поводу нарушений ритма сердца из отделения лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (группа НРС) (n=22; мужчины – 75%, женщины – 25%). Средний возраст в группе ОПМ составил 66,0(63,0;70,0) лет, в группе НРС – 65,0(58,0; 65,0) лет. Мононуклеары крови выделяли на градиенте плотности Histopaque-1077. Мтх получали методом дифференциального центрифугирования в сахарозной среде. Активность дыхания Мтх оценивали в средах инкубации с добавлением субстратов окисления: пируват+малат и сукцинат. В термостатируемую ячейку (+25°C) объемом 1 мл вносили оксигенированную среду инкубации стандартного состава, суспензию Мтх и аликвоту АДФ. Скорость поглощения кислорода (нМоль O₂/мин/мг белка Мтх) регистрировали полярографически электродом Кларка в двух энергетических состояниях: V3 – в присутствии субстратов окисления и фосфорилирования (АДФ) и V4 – по истощению АДФ. Дыхательный контроль (ДК) рассчитывали как отношение скоростей V3 к V4. Статистический анализ осуществляли в программе Statistica 13. Проверку нормальности распределения выполнили тестом Шапиро-Уилка. Сравнение групп проводили непараметрическим критерием Манна-Уитни. Разницу считали статистически значимой при p<0.05.

Результаты. Между исследованными группами не было выявлено статистически значимой разницы в скоростях дыхания Мтх в состояниях V3 и V4 в обеих средах: V3 (пируват+малат) 102.0(42.9;142.9) vs. 91.5(52.8;141.3), p=0.95; V3 (сукцинат) 38.5(13.1;50.9) vs. 33.9(20.6;54.7), p=0.71; V4 (пируват+малат) 107.3(60.2;150.6) vs. 79.9(36.1;143.7), p=1.00; V4 (сукцинат) 29.7(15.7;45.0) vs. 27.9(18.6;49.7), p=0.89 (группы ОПМ и НРС, соответственно). Установлено, что в группе ОПМ ДК в пируват-малатном буфере статистически значимо выше, чем в группе НРС (3.2(2.4;4.4) vs. 2.4(2.3;2.6), 71

$p < 0.05$). Аналогичный результат получен с применением сукцинатного буфера 2.9(2.4;3.5) vs. 2.3(2.1;2.6), $p < 0.05$.

Выводы. У пациентов с НРС процесс сопряжения окисления и фосфорилирования ниже по сравнению с пациентами с ОПМ. При этом между исследованными группами отсутствует разница в скоростях дыхания митохондрий.

Ермак М.В.

ВЛИЯНИЕ СУППОЗИТОРНОЙ МАГНИЙСОДЕРЖАЩЕЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСМОТИЧЕСКУЮ СТОЙКОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС С ОСТРЫМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, СФОРМИРОВАВШИМСЯ НА ФОНЕ ГИПОМАГНЕГИСТИИ

(Научный руководитель –к.м.н., доц. Шестернина Н.В.)

Волгоградский государственный медицинский университет

Волгоград, Российская Федерация

Введение. Одним из типовых неспецифических механизмов повреждения клеточных мембран после контакта с флогогенным агентом является свободнорадикальное и перекисное окисление биологических молекул. Известно, что при панкреатите свободнорадикальное и перекисное окисление является значимой составляющей патогенеза (Booth D.M. et all.,2011). Актуальной остается проблема коррекции этого патогенного механизма в условиях разной исходной реактивности.

Цель. исследования было определение влияния суппозиторной магнийсодержащей композиции на осмотическую стойкость эритроцитов, отражающую изменение проницаемости цитоплазматической мембраны у крыс с острым панкреатитом, сформировавшимся на фоне исходной гипомагнегистии.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на 23 крысах серии «Вистар» под рометаром и лидокаином (согласно инструкции). У крыс с исходной гипомагнегистией проведены три серии экспериментов. В первой- определяли параметры в исходном состоянии. Во второй - моделировали острый панкреатит по методу Роговой Л.Н., Ермак М.В. (2021). В третьей серии после моделирования острого панкреатита, крысам вводили ректально магнийсодержащую композицию в объеме 0,1-0,15 мл один раз в сутки на протяжении 7 суток. Показатели осмотической стойкости эритроцитов позволяют оценить проницаемость цитоплазматической мембраны за счет сдвига баланса между интенсивностью пероксидации и активностью антиоксидантной системы (Камышникова В.С.,2016). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы StatTech 2.8.8.

Результаты. У крыс с экспериментальным острым панкреатитом, сформированном на фоне исходной гипомагниемии, через 7 суток с момента моделирования, ОСЭ в первых трех разведениях по отношению к исходному состоянию снизилась и составила $17,50 \pm 3,08\%$, $34,08 \pm 3,10\%$, $74,43 \pm 8,55\%$ по отношению к $9,19 \pm 1,41\%$, $22,98 \pm 7,81\%$, $56,50 \pm 11,85\%$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно. В оставшихся четырех разведениях намечалась тенденция к снижению стойкости мембраны эритроцитов, но эти изменения были статистически не достоверные.

Увеличение числа гемолизированных эритроцитов может быть следствием системного воспаления и усиления свободнорадикального повреждения тканей на фоне острой хирургической патологии поджелудочной железы.

Применение суппозиторной магнийсодержащей композиции у крыс с панкреатитом приводило к повышению осмотической стойкости эритроцитов, что сопровождалось уменьшением процента гемолизированных эритроцитов в первом разведении с $17,50 \pm 3,08\%$ до $5,96 \pm 1,01\%$, $p < 0,001$, во втором- с $34,08 \pm 3,10\%$ до $5,38 \pm 3,73\%$, $p < 0,01$, в третьем – с $74,43 \pm 8,55\%$ до $46,16 \pm 7,52\%$, $p < 0,001$, в четвертом – с $87,92 \pm 8,48\%$ до $75,81 \pm 11,76\%$, $p \geq 0,1$, в пятом- с $92,14 \pm 4,80\%$ до $85,61 \pm 1,93\%$, $p < 0,05$, в шестом с $97,20 \pm 3,46\%$ до $91,35 \pm 5,20\%$, $p \geq 0,1$. В седьмом разведении в обеих сериях происходил 100% гемолиз.

Повышение осмотической резистентности у крыс третьей серии, очевидно, связано с функцией магния как активатора более чем 300 ферментов энергообразования и энергопотребления, ингибитора мембранной фосфолипазы и активатора супероксиддисмутазы.

Выводы. На фоне применения суппозиторной магнийсодержащей композиции у крыс с панкреатитом повреждающее воздействие системного воспаления на мембраны эритроцитов уменьшается.

Зотов С.О., Конашов В.А.

ВЛИЯНИЕ ВИДА ГЕПАРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ЛИПИДОВ В ТРОМБОЦИТАХ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

(Научные руководители – д.м.н., проф. Осиков М.В, д.м.н., доц. Антонов В.Н)

Южно-Уральский государственный медицинский университет

Челябинск, Российская Федерация

Введение. Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – заболевание с неоднородным течением, варьирующиеся от бессимптомного у одних до летального исхода у других. Для части больных COVID-19 характерен тромбофилический синдром, в связи с чем применяют различные виды гепарина. Одним из механизмов гиперреактивности тромбоцитов при COVID-19 ассоциированной пневмонии (COVID-19-АП) выступает окислительный стресс, проявлением которого является накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Цель. Исследовать динамику изменений содержания продуктов ПОЛ в тромбоцитах при COVID-19-АП в зависимости от вида применяемого гепарина.

Материалы и методы. В открытом двухфазном исследовании в ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска приняли участие 39 пациентов с COVID-19-АП, с вовлечением более 50% легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии, в возрасте 55,0 (47,0; 65,0) лет. Группа 1 представлена 11 здоровыми добровольцами 58,0 (49,0; 64,0) лет. Группа 2 (n=15) - пациенты с COVID-19-АП до применения гепарина. В зависимости от вида применяемого гепарина пациенты разделены: группа 3 (n=10) - больные, получавшие нефракционированный гепарин (НФГ), группа 4 (n=14) –низкомолекулярный гепарин (НМГ). Определение содержания в тромбоцитах продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах экстракта проводилось через семь суток со дня госпитализации (четырнадцатые сутки болезни).

Результаты. У больных с COVID-19-АП (группа 2) выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение содержания диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КДиСТ) и оснований Шиффа (ШО) в тромбоцитах относительно контроля как в изопропанольной, так и в гептановой фазе липидного экстракта. Применение НФГ (группа 3) приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению содержания ДК гептановой фазы в 1,43 раза и снижению содержания ДК и ШО изопропанольной фазы в 1,22 и 2 раза соответственно, относительно группы 2. Выявлено, что применение НМГ (группа 4) у больных с COVID-19-АП приводит к значимому ($p < 0,05$) снижению ДК, КДиСТ и ШО в изопропанольной фазе липидного экстракта в 1,41, 2,2 и 2 раза соответственно, так и в гептановой фазе липидного экстракта в 1,39, 1,2 и 2 раза относительно группы 2. У больных, получавших НМГ зафиксировано статистически значимое снижение ДК, КДиСТ и ШО в крови в изопропанольной фазе липидного экстракта в сравнении с применением НФГ в 1,13, 1,2 и 2 раза соответственно. Применение НМГ уменьшает количество продуктов ПОЛ в тромбоцитах, что является следствием смягчения системного воспалительного ответа.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют значимое увеличение содержания продуктов ПОЛ в крови больных с COVID-19-АП. При применении НФГ и НМГ выявлено статистически значимое снижение первичных и вторичных продуктов ПОЛ. При этом более выраженное снижение ДК, КДиСТ и ШО определено в группе пациентов, получавших НМГ, что может вносить вклад в уменьшение гиперреактивности тромбоцитов. Полученные результаты демонстрируют влияние вида гепарина на

показатели ПОЛ, что может быть использовано в оценке прогноза и рисков течения заболевания, что в свою очередь может иметь решающее значение при выборе лечения COVID – 19.

Зудова А.И.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОЛУЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЫ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ МЫШЕЙ C57BL/6 АЦЕТАМИНОФЕНОМ

(Научные руководители – к.б.н., ст. науч. сотр. Мухлынина Е.А.,

к.м.н., ст. науч. сотр. Соломатина Л.В.)

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Острое токсическое повреждение печени ацетаминофеном относится к числу актуальных клинических проблем, а также широко используется в экспериментальной токсикологической практике. Интоксикация ацетаминофеном у мышей может рассматриваться в качестве потенциально перспективной модели системного воспаления (наличие повреждений в сердечно-сосудистой (Ghanem et al., 2016), центральной нервной (KhabazianZadeh et al, 2019), мочеполовой системах (Mazer et al., 2008, Stollings et al., 2016, Saleem et al., 2019). Удобная и воспроизводимая модель системного воспаления, отражающая основные патогномичные признаки такового у человека, для лабораторных животных на настоящий момент не получена.

Цель. Экспериментально обосновать LD-50 (lethal dose, 50%; летальная доза, 50%) у мышей линии C57Bl/6 и описать патоморфологические изменения в печени при отравлении ацетаминофеном для оценки перспективности метода в создании модели системного воспаления.

Материалы и методы. Работа выполнена на мышах-самцах линии C57Bl/6 в возрасте 10 недель. Опытной группе мышей натошак внутривентриально вводили раствор ацетаминофена (10 мг/мл) в дозах 400, 500, 650, 750 мг/кг массы тела. Контрольной группе вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. На 14 день у выживших мышей производили забор крови из хвостовой вены для проведения гематологического анализа и образцов печени для гистологического исследования. По гистологическому исследованию срезов печени, окрашенных гематоксилином и эозином, проводилась оценка общей патоморфологической картины, определение ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО), числа двуядерных гепатоцитов, подсчет числа ядер гепатоцитов в единице площади.

Результаты. В ответ на введение ацетаминофена в дозе 750 мг/кг к 14 суткам у мышей отмечалась 50 % летальность; в дозе 500 мг/кг – 12,5% летальность; дозировки 400 и 650 мг/кг не вызывали гибели животных. В печени экспериментальных мышей были выявлены структурные признаки острого токсического гепатита в виде очаговых некрозов, повышения ядерного полиморфизма гепатоцитов, наличия дистрофических изменений в клетках. Также наблюдались признаки гипертрофии гепатоцитов в виде повышения числа двуядерных клеток и снижения ЯЦО, что указывает на активацию внутриклеточных регенераторных процессов в печени после острой интоксикации ацетаминофеном.

Выводы. LD-50 для внутрибрюшинного введения ацетаминофена у самцов мышей линии С57В1/6 составляет 750 мг/кг, что существенно выше дозровок, указанных в литературных источниках (367 и 500 мг/кг). К 14 суткам в печени экспериментальных животных сохраняются признаки токсического гепатита, сопровождающиеся также и регенераторными процессами. Поэтому следует рассматривать дозировку в 750 мг/кг потенциально перспективной для дальнейшего изучения и выявления признаков системного воспаления.

Калита А. Д., Субханкулов М. Р., Синяк Д. С.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАКИНРЫ И ГАБАПЕНТИНА В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Зубарева О.Е.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Эпилепсия – это хроническая неврологическая патология, проявляющаяся спонтанными рецидивирующими судорожными припадками, для которой также характерен широкий спектр психоэмоциональных и когнитивных нарушений. От эпилепсии страдают более 50 миллионов человек во всем мире. При этом существующие противоэпилептические лекарства могут лишь купировать острые приступы, но не препятствуют хронической эпилептизации мозга, а у 30% пациентов эпилепсия устойчива к существующему медикаментозному лечению. В последние годы накопилось большое количество данных о роли нейровоспаления в патогенезе эпилепсии, однако перспективы использования препаратов, действующих через этот механизм, остаются малоисследованными.

Цель. Целью данной работы является изучение нейропротекторных эффектов комбинированной терапии с использованием препарата анакинры (противовоспалительное

средство, антагонист рецептора интерлейкина-1) и классического антиконвульсанта габапентина в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на самцах крыс линии Wistar в возрасте 8 недель. Для индукции эпилептогенеза экспериментальным крысам вводился пилокарпин (PILo) в дозе 20-30 мг/кг внутривенно (в/в), за час до PILo – скополамин метил нитрат в дозе 1 мг/кг, а за сутки до этого — р-р LiCl (в/в, 127 мг/кг) для повышения чувствительности к PILo. Контрольной группе крыс (n = 14) вводился физ. р-р. Затем экспериментальных крыс случайным образом делили на 4 группы. Одну группу оставляли нелеченой (n = 7), а трем другим вводились препараты: анакинра, растворенная в физ. р-ре (n = 12), в дозе 100 мг/кг для первых 6 инъекций и 50 мг/кг для последующих 5 инъекций (в/в); габапентин (n = 7) — 1 инъекция через 75 минут после судорог и далее 2 раза в день в последующие 6 дней, по 50 мг/кг (в/в); комбинированное лечение габапентин+анакинра (n = 7) — в указанных выше дозах. В течение всего срока введения препаратов контролировали вес и выживаемость животных. Через месяц после введения PILo, когда начинают развиваться спонтанные рецидивирующие судороги, для изучения влияния данных схем лечения на поведенческие нарушения крыс проводился поведенческий тест «Открытое поле» (ОП), который, в частности, позволяет оценить исследовательскую и двигательную активность.

Результаты. В группе с введением анакинры смертность составляла 29%, с введением габапентина и при комбинированном лечении – по 22%, однако с учетом невысокой смертности во всех группах различия между группами были статистически незначимы. Анализ динамики веса показал, что минимальные потери веса были в группе с введением габапентина и при комбинированном лечении, — в этих двух группах показатели изменения веса в последние дни наблюдений значимо не отличались от контроля. В тесте ОП нелеченые животные отличались пониженной исследовательской активностью (по времени исследования норок) и повышенной двигательной активностью (по времени локомоции). Все использованные виды лечения (анакинра; габапентин; габапентин+анакинра) нивелировали эти нарушения поведения, так как в этих группах не наблюдалось статистически значимых отличий от контроля.

Выводы. Таким образом, комбинированное лечение габапентин+анакинра облегчало состояние экспериментальных животных после пилокарпин-индуцированных судорог (по показателю динамики веса) и нивелировало пилокарпин-индуцированные нарушения поведения, однако явных преимуществ комбинированного лечения по сравнению с введением только габапентина или только анакинры выявлено не было, поскольку оба этих препарата в отдельности также предотвращали поведенческие нарушения.

Киргинцев Р.М., Павлова Л.Е., Тимина М.Ф.

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН СУЛЬФАТА У МАКАК-РЕЗУС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ СО СВОБОДНЫМ ВЫБОРОМ И ПРИ АБСТИНЕНЦИИ

(Научный руководитель – д.м.н. Панченко А.В.)

Научно-исследовательский институт медицинской приматологии

Сочи, Российская Федерация

Введение. Считается, что однократное воздействие алкоголя оказывает стимулирующее действие на гипофизарно-надпочечниковую систему. Однако, у лиц с алкогольной интоксикацией описано снижение уровня кортизола в крови, а с синдромом отмены активация стресс-реализующей системы. До настоящего времени при хроническом потреблении алкоголя недостаточно изучено изменение стероидных гормонов в крови.

Цель. Изучить изменение уровня кортизола и дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С) в крови макак-резус при хроническом потреблении алкоголя со свободным выбором с водой.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 14 клинически здоровых самцах макак-резус возрастом 8-16 лет (ФГБНУ «НИИ МП», г. Сочи, Россия, протокол биоэтической комиссии № 50 от 28.07.2020 г). Животные были отсажены из вольер в индивидуальные клетки во внутреннее помещение с контролируемым микроклиматом. Моделирование алкогольной мотивации включало два этапа: инициацию с доступом к водному раствору этанола увеличивающейся концентрации от 1 до 4% с подсластителем и ограничением по воде на час (62 дня) и этап поддержания алкогольной мотивации со свободным выбором между 4% раствором этанола без подсластителя и водой (561 день). С 490 по 520 сутки опыта проводили абстинентный период. На основании медиан суточного уровня потребления этанола животных разделили на две подгруппы: высокого (ВПЭ) и низкого потребления (НПЭ). Содержание гормонов определяли методом иммуноферментного анализа (наборы ООО «ХЕМА») в образцах венозной крови, взятых утром до кормления, в следующих точках: фон (0 сутки), на 150, 490, 623 сутки опыта при потреблении алкоголя и на 491, 493 и 520 сутки при абстиненции.

Результаты. В подгруппе НПЭ медиана потребления на этапе поддержания алкогольной мотивации составила 0,3 г/кг/сутки на 150 сутки, 0,7 г/кг/сутки на 490 сутки и 1,1 г/кг/сутки на 623 сутки опыта. В подгруппе ВПЭ медиана потребления на этапе поддержания алкогольной мотивации составила 1,8, 2,7 и 2,6 г/кг/сутки на 150, 490 и 623 сутки опыта, соответственно. Уровень кортизола в подгруппе НПЭ был ниже на 370 сутки опыта (482 ± 21 нг/мл, $p < 0,01$) и 623 сутки опыта (486 ± 25 нг/мл, $p < 0,001$) по сравнению с фоном (579 ± 23 нг/мл). В подгруппе ВПЭ уровень кортизола на 150 сутки (489 ± 43 нг/мл, $p < 0,05$) и 623 сутки (450 ± 39 нг/мл, $p < 0,01$) опыта был ниже по сравнению с фоном (579 ± 34 нг/мл). Межгрупповых различий по уровню кортизола на протяжении опыта не было. Уровень ДГЭА-С в обеих подгруппах не отличался от фоновых значений (2979 ± 765 нг/мл в НПЭ и 3121 ± 521 нг/мл в ВПЭ) при потреблении алкоголя, однако на 490 сутки опыта уровень ДГЭА-С был ниже в подгруппе НПЭ (1513 ± 275 нг/мл, $p < 0,05$) по сравнению с ВПЭ (3200 ± 672 нг/мл). В период абстиненции уровень кортизола в подгруппе НПЭ оставался сниженным по сравнению с фоном, а в подгруппе ВПЭ повышался до фоновых значений. Уровень ДГЭА-С в конце абстиненции на 520 сутки опыта, снизился по сравнению с фоном только в подгруппе ВПЭ (2150 ± 244 нг/мл, $p < 0,05$).

Выводы. Хроническое потребление этанола сопровождается подавлением базальной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в нашей модели.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда и Кубанского научного фонда № 22-25-20192.

Княжев И.С.

ЗНАЧЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ПОДДЕРЖАНИИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Спицин А.П.)

Кировский государственный медицинский университет

Киров, Российская Федерация

Введение. В настоящее время появились данные о зависимости уровня АД от частоты сердечных сокращений. Вместе с тем, значение повышенной ЧСС у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) остается главным дискуссионным вопросом и по настоящее время.

Цель. Изучить роль ЧСС в поддержании артериального давления на начальной стадии развития артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Обследовали студентов старших курсов (21 человек) в возрастной группе от 22 до 32 лет. Частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) и артериальное давление крови регистрировали манометром Омрон 705IT (Япония). В первую группу вошли лица с ЧСС от 60 до 80 уд./мин ($74,17 \pm 1,11$), а во вторую – от 81 до 98 ($86,57 \pm 1,90$). Рассчитывали: ударный объем крови (УОК, мл), минутный объем крови (МОК, л/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Кардиоритмограмму регистрировали по стандартной методике в течение 5-10 мин. Вычисляли временные стандартизированные параметры: среднеквадратичное отклонение RR-интервалов (SDNN, мс); стандартное отклонение разности последовательных RR-интервалов (RMSSD, мс). Рассчитывали и анализировали частотные параметры: общую мощность спектра (TP), мощности в высокочастотном (HF, 0,16-0,4 Гц), низкочастотном (LF, 0,05-0,15 Гц) и очень низкочастотном (VLF, <0,05 Гц) диапазонах. Результаты анализировались с помощью стандартных пакетов программного обеспечения «Excel MS Office-2003» и «Statistica Advanced 10 for Windows RU».

Результаты. Исследуемые группы значимо не отличались по уровню артериального давления. В первой группе АДС составляло $145 \pm 0,76$ мм рт. ст., АДД – $84 \pm 3,65$ мм рт. ст., а во второй группе – $146 \pm 0,87$ и $87 \pm 3,60$ соответственно, $p > 0,05$. В то же время группы значимо отличались по величине УОК и ОПСС. Причем в группе с низкой ЧСС фактический УОК составлял только 89,9% к должной величине. По-видимому, регуляция МОК в первой группе большей частью идет за счет регуляции сосудистого тонуса. На это указывают значимые различия ОПСС ($p = 0,0018$). Причем в первой группе фактические значения ОПСС превышали должные значения на 14%, а во второй соответствовали должным. Исследование ВСР также выявило различия между группами. Достоверные различия выявлены по HF, VLF и индексу централизации. Более высокие значения индекса централизации и низкие значения HF обнаружены во второй группе. Это указывает на то, что поддержание должных значений УОК и МОК идет за счет активации надсегментарных влияний (подкорковых и корковых центров головного мозга). Действительно в первой группе в структуре сердечного ритма доминировал HF домен (42,45%), а во второй группе только 29,54%. Напротив, вклад VLF во второй группе достигал 47,5%, а в первой только 37,15%. Индекс централизации в первой группе составлял $3,94 \pm 0,99$, а во второй – $9,56 \pm 0,75$ ($p = 0,049$).

Выводы. Исследование показателей вариабельности сердечного ритма в сочетании с изменениями гемодинамики позволяет выявить особенности симпатико-парасимпатических и регулирующих влияний со стороны надсегментарных структур у пациентов с одинаковым АД, но разной ЧСС. При выявлении у лиц молодого возраста высокой частоты сердечных сокращений необходимо принимать во внимание ее влияние на некоторые гемодинамические параметры для их правильной оценки.

Козик А. В.^{1,2}, Грищенко М. Ю.^{2,3}

СВЯЗЬ КОЛИЧЕСТВА АТИПИЧНЫХ/ГИБРИДНЫХ ФОРМ EPСAM+CD45+ КЛЕТОК В АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ С УРОВНЯМИ ОНКОМАРКЁРОВ СА-125 И HE4

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Кайгородова Е.В. ^{1,2})

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

² Сибирский государственный медицинский университет

³ Томский областной онкологический диспансер

Томск, Российская Федерация

Введение. Злокачественный асцит – частое осложнение большинства онкологических заболеваний брюшной полости, включая рак яичников. Асцитическая жидкость потенциально является богатым источником ценной диагностической информации, однако данное предположение требует обширных исследований. Интерес учёного сообщества также дополняет присутствие в большом количестве недавно открытых атипичных/гибридных формы клеток, которые уже показывают свою диагностическую ценность в ходе анализов образцов крови онкологических больных.

Цель. Оценить особенности содержания атипичных/гибридных форм EpCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости у больных новообразованиями яичников в зависимости от уровней специфичных онкомаркёров – СА-125 и HE4.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 48 больных с впервые диагностированными новообразованиями яичников, в возрасте от 36 до 76 лет., поступившие на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и/или Томский областной онкологический диспансер. Материалом для исследования служила стабилизированные ЭДТА образцы асцитической жидкости, взятой во время лапароскопии, а также образцы крови. Наличие атипичных/гибридных форм EpCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости определяли методом многоцветной проточной цитометрии. Уровень онкомаркёров СА-125 и HE4 в сыворотке крови определяли методом ИФА.

Результаты. Количество EpCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости больных серозной карциномой яичников составило 1,02 (0,3; 2,68) кл/мкл среди всех больных, 0,55 (0,03; 4,51) кл/мкл среди больных LGSC и 1,36 (0,41; 2,68) кл/мкл среди пациентов с HGSC. Количество EpCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости имеет сильную прямую корреляционную связь с уровнем онкомаркеров СА-125 и HE4 в крови больных LGSC ($R=0,93$; $p<0,01$ и $R=0,68$; $p=0,03$ соответственно). Подобная связь среди пациентов с HGSC также была обнаружена, но только между гибридными клетками и СА-125, на уровне статистической тенденции ($R=0,38$; $p=0,08$). Различий в количествах

EpCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости ($p=0,29$) и уровней онкомаркеров СА-125 ($p=0,3$) и HE4 в крови ($p=0,63$) среди пациентов с HGSC и LGSC серозной карциномой яичников выявлено не было. Уровни всех исследованных нами аналитов были значительно ниже в случаях пограничных новообразований яичников ($p=0,02$ для концентраций EpCAM+CD45+ клеток и $p<0,01$ для уровней СА-125 и HE4).

Выводы. Количество EpCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости пациентов связано с концентрациями СА-125 и HE4 в крови у больных серозными карциномами яичников, и не отличается между больными HGSC и LGSC.

Конашов В.А., Зотов С.О., Шумова А.А.

РОЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ЭСКАЛАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ

(Научные руководители – д.м.н., проф. Осиков М.В., д.м.н., доц. Антонов В.Н.)

Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет

Челябинск, Российская Федерация

Введение. Среди пациентов, госпитализированных с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19), значительное число страдает сахарным диабетом (СД) 2 типа, для которого характерны изменения со стороны системы гемостаза с преимущественным риском тромботических осложнений. Актуальным является оценка изменений показателей коагуляционного гемостаза у пациентов с COVID-19 ассоциированным поражением легких (COVID-19-АП) перед госпитализацией.

Цель. Исследовать изменения показателей коагуляционного гемостаза при COVID-19-АП в зависимости от наличия СД 2 типа.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 55 больных с COVID-19-АП, госпитализированных в ГАУЗ ОКБ №3 г. Челябинск (31 женщина и 24 мужчины), в возрасте от 51 до 75 лет, не принимавших антикоагулянты перед госпитализацией. У всех пациентов методом мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки выявлено двустороннее вирусное поражение легких объемом более 50%. В контрольную группу вошли 11 клинически здоровых добровольца (группа 1), сопоставимых по полу и возрасту с больными COVID-19. В зависимости от наличия СД 2 типа больные с COVID-19-АП легких были поделены на группы: группа 2 без СД 2 типа ($n=34$) и группа 3 с СД 2 типа ($n=21$). В крови больных определяли протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) и

содержание фибриногена. Исследование проводилось до начала терапии антикоагулянтами в 1 сутки госпитализации (на 7 сутки от начала заболевания).

Результаты. У пациентов группы 2 отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) укорочение ПВ в 1,68 раз, укорочение ТВ в 1,22 раза и увеличение концентрации фибриногена в крови в 1,25 раза относительно контроля (группа 1), показатель АЧТВ значимо не менялся. У больных 3 группы наблюдалось значимое ($p < 0,05$) снижение ПВ в 1,95 раза, снижение ТВ в 1,57 раза и повышение уровня фибриногена в крови в 1,7 раза в сравнении с группой 1. В то же время у пациентов группы 3 относительно группы 2 прослеживалось значимое ($p < 0,05$) снижение ПВ в 1,15 раза и повышение содержания фибриногена в крови в 1,11 раз. Полученные результаты демонстрируют протромботическое влияние СД 2 типа в сочетании с COVID-19-АП на показатели коагуляционного гемостаза как за счет общего, так и внешнего путей, что может быть объяснено диабетической микроангиопатией и эффектами гипергликемии. Значительное повышение содержания фибриногена в крови у больных с сочетанием COVID-19-АП и СД 2 типа отражает выраженность воспаления в условиях полипатии. Полученные данные могут быть использованы в оценке прогноза, рисков течения заболевания, в выборе лечения у пациентов с COVID-19-АП и СД 2 типа.

Выводы. Выявлено значимое снижение ПВ и ТВ в крови у пациентов с COVID-19-АП в сравнении с группой контроля. Показатель АЧТВ как у пациентов с COVID-19-АП, так и в сочетании с СД 2 типа значимо не меняется. Более выраженное снижение ПВ и ТВ в крови выявлено у больных с COVID-19-АП в сочетании с СД 2 типа относительно пациентов без СД 2 типа, что характеризует выраженность коагулопатии у больных с сочетанной патологией. Повышение уровня фибриногена в крови выражено у больных COVID-19-АП и в большей степени у пациентов с COVID-19-АП с СД 2 типа, что отражает острофазовый ответ организма.

Корепанов В.А.¹, Доржиева С.С.²

ВЛИЯНИЕ ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ДЫХАНИЯ МИТОХОНДРИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

(Научный руководитель – д.м.н., профессор Афанасьев С.А.)

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

² Сибирский государственный медицинский университет

Томск, Российская Федерация

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее распространенных форм патологии сердечно-сосудистой системы в мире. При длительном течении заболевание может проявляться развитием нарушений ритма сердца (НРС), требующих установку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. Поскольку митохондрии (Мтх) и кардиомиоцитов, и лейкоцитов крови у одного и того же пациента имеют одинаковый геном, они будут обладать одинаковыми функциональными возможностями, следовательно, можно оценить функцию Мтх кардиомиоцитов на основе работы Мтх клеток крови. Известна модулирующая роль пальмитиновой кислоты (ПК) на активность дыхательных процессов в Мтх миокарда на фоне неосложненной ИБС без НРС.

Цель. Оценить влияние пальмитиновой кислоты на параметры дыхания митохондрий лейкоцитов пациентов, имеющих ИБС с НРС.

Материалы и методы. Исследуемый материал – венозная кровь пациентов с ИБС и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами по поводу НРС (n=14; мужчины – 85,7%, женщины – 14,3%). Средний возраст пациентов – 65,0(58,0; 65,0) лет. Лейкоциты крови выделяли на градиенте плотности Histopaque-1077. Мтх получали методом дифференциального центрифугирования в градиенте сахарозы. Активность дыхания Мтх оценивали в средах инкубации с добавлением субстратов окисления (пируват+малат и сукцинат) без внесения ПК (начальные значения) и с добавлением ПК (опыт). В термостатируемую ячейку (+25°C) объемом 1 мл вносили оксигенированную среду инкубации стандартного состава, суспензию Мтх, аликвоты АДФ и ПК (для группы опыта). Скорость поглощения O₂ (нМоль O₂/мин/мг белка Мтх) регистрировали электродом Кларка в состояниях V3 (в присутствии субстратов окисления и фосфорилирования (АДФ)) и V4 (исчерпание АДФ). Коэффициент дыхательного контроля (ДК), отражающего сопряженность окисления и фосфорилирования, рассчитывали как V3/V4. Статистический анализ проводили в программе Statistica 13. Проверку нормальности распределения полученных данных выполняли тестом Шапиро-Уилка. Сравнение групп проводили непараметрическим критерием Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при p<0.05.

Результаты. Выявлено значимое повышение скорости потребления кислорода митохондриями в состоянии V4 в пируват-малатном буфере при добавлении ПК в сравнении с исходными значениями (69,7(55,7;74,1) vs. 46,8(33,0;58,8), p=0.02) и тенденция к ее увеличению в сукцинатном буфере (53,2(47,1;78,6) vs. 42,8(34,9;67,9), p=0,11). Скорости поглощения O₂ в V3 значимо не изменялись. ДК при добавлении ПК имел тенденцию к снижению в сукцинатном буфере (2,9(2,4;3,7) и 2,4(2,1;2,7) - опыт и начальные значения, соответственно, p=0.09) и статистически значимо не менялся в пируват-малатном буфере (2,4(2,3;3,2) и 2,3(2,1;2,8) – опыт и начальные значения, соответственно, p=0.33).

Выводы. В митохондриях лейкоцитов пациентов, имеющих ИБС с развившимся НРС, пальмитиновая кислота повышает потребление кислорода в состоянии V4, что

свидетельствует об увеличении утечки электронов из цепи переноса и нарушении сопряженности процессов окисления и фосфорилирования.

Коробова В.Н.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА САМЦОВ И САМОК КРЫС ВИСТАР В УСЛОВИЯХ СВОБОДНОГО ДВИЖЕНИЯ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Бобынцев И.И.)

Курский государственный медицинский университет

Курск, Российская Федерация

Введение. Перспективным направлением биомедицины является изучение variability сердечного ритма (BCP) с целью оценки функционирования регуляторных систем, в частности баланс отделов вегетативной нервной системы, в различных условиях.

Цель. Изучение особенностей BCP самцов и самок крыс Вистар в условиях свободного движения.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 46 крысах Вистар (23 самца и 23 самки) в возрасте 5-6 месяцев, весом 220-270 г. Анализ BCP проводили при помощи аппаратно-программного комплекса «Физиобелт 2.5.3» (Нейроботикс, Россия) по статистическим (ЧСС, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN3, pNN5, pNN10, CV), геометрическим (Mo, Amo, BP, ПАПР, ИВР) и спектральным (TP, HF (мс², %), LF (мс², %), VLF(мс², %), LF/HF, IC) показателям. Запись электрокардиосигнала начинали после 15-минутной адаптации животного к устройству. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США). Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Уэлча или парного t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ полученных результатов самцов и самок крыс Вистар позволил установить отсутствие статистической разницы между всеми исследуемыми параметрами BCP. Было установлено, что в обеих группах величина статистических показателей свидетельствует о превалирующей роли симпатической нервной системы на активность синусового узла, стоит отметить, что уровень ЧСС и pNN3 у самок был на 7% выше, чем у самцов ($p=0,044$). Величина параметров Mo, Amo и BP подтверждает наличие вегетативного баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Тем не менее анализ спектральных показателей BCP согласуется со статистическими показателями и подтверждает доминирующую роль симпатической регуляции в действии на централизацию управления сердечного ритма. Отмечено, что в животных обеих групп

градация спектральных характеристик была следующей: VLF > LF > HF, величина данных показателей в группе самцов 46% > 31% > 23%, в группе самок 41% > 37% > 21%. Полученные результаты свидетельствуют, что у крыс Вистар в состоянии свободного движения среди регуляторных влияний наибольшее значение имеет гуморально-метаболический уровень или уровень основного обмена, значение вегетативного компонента умеренное. Стоит отметить, что в работах Е.В. Курьяновой с соавторами установлены различия в спектральных показателях ВСР у беспородных самцов и самок крыс, связанные с повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы у самок. Данный факт может объясняться различными выборками и соотношением спектральных характеристик: в нашем исследовании у самцов и самок крыс Вистар наибольшая величина регистрировалась у волн очень низкого спектра (VLF) – 41% и 46%, соответственно, а наименьшая – у волн высокого спектра (HF) – 21% и 23%, соответственно.

Выводы. 1. Различий между показателями ВСР самцов и самок крыс Вистар не установлено. 2. Соотношение спектральных характеристик было VLF > LF > HF, что свидетельствует о превалировании гуморально-метаболических влияний и симпатической активности на регуляцию работы синусового узла в обеих группах.

Кризская С.С., Вайленко Д.С., Паринов Р.А.

ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО РЯДА НА ПРОТЯЖЕНИИ МЕСЯЦА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Тананакина Т.П.)

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки

Луганск, Луганская Народная Республика

Введение. Исследование токсичности антибактериальных препаратов (АБП) направлено на уменьшение частоты возникновения нежелательных реакций со стороны макроорганизма. От особенностей метаболизма АБП подбираются терапевтические дозы. От функционального состояния почек зависят все параметры гомеостаза, в частности кислотно-основное равновесие, биотрансформация и экскреция ксенобиотиков.

Цель. Определить морфологические изменения состояния почек лабораторных крыс на фоне приема АБП 1-го ряда противотуберкулезной терапии в течении 30 суток.

Материалы и методы. Эксперимент был проведен на 30 белых беспородных половозрелых крысах самцах весом 200-230 грамм. Животные распределялись на две

группы – контрольную (КГ, по 10 особей – исходная КГ0 и КГ1, прожившая 30 суток) и опытную I (ОГП1, 10 особей). В качестве экспериментальной модели использовалась схема лечения туберкулеза АБП 1-го ряда – изониазид (14 мг/сут), этамбутол (56 мг/сут), пипразинамид (70 мг/сут) и рифампицин (28 мг/сут). Препараты вводились крысам внутривентрально в виде водного раствора ежедневно в одно и то же время. Дозировки рассчитывались в соответствии с руководством Хабриева Р.У.. Состояние почек оценивалось органомерическим и микроскопическим методом. Статистическая обработка осуществлялась в программе Statistica.

Результаты. При сравнении групп КГ1 и КГ0 не было выявлено достоверно значимых различий ($p > 0,005$). Было выявлено, что в ОГП1 длина правой почки (ПП) увеличилась в среднем на 8,2%, левой (ЛП) – на 2,6%, ширина ПП увеличилась на 2,4%, ЛП – на 16,7%, толщина ПП увеличилась на 9,3%, ЛП – на 21,3%. Обзорная микроскопия выявила, что у крыс структура почки, в целом, была сохранена. Отмечалось обычная гистоархитектоника стромы и паренхиматозных структур. Показатель соотношения клубочков и извитых канальцев статистически не отличался от показателей КГ и составил 15 против 12,5. При исследовании на увеличении $\times 100$ и $\times 400$ клетки эпителия проксимальных извитых канальцев выглядели набухшими и увеличенными. Ядра, несколько гиперхромные, располагались преимущественно у базальной мембраны. В цитоплазме клеток наблюдались эозинофильная зернистость и глыбчатость. Апикальный край клетки выглядел размытым, нечетким, с частичной потерей щеточной каемки. Статистически значимого увеличения удельного объема эпителия проксимального канальца крыс ОГП1 по сравнению с почками КГ выявлено не было. Набухание и увеличение эпителия в объеме приводили к сужению просвета канальца. При обзорном микроскопическом исследовании также выявлены умеренно выраженные расстройства кровообращения в виде полнокровия перитубулярных капилляров.

Обнаруженные изменения состояния почек могут свидетельствовать о повышенной активности реализации ими дезинтоксикационной защиты и поддержке гомеостаза.

Выводы. Через 30 суток противотуберкулезной терапии АБП первого ряда, что является начальным периодом применяемых курсов, были обнаружены следующие изменения: увеличение размеров левой (на 8,2%) и правой (на 2,6%) почек; набухание и увеличение эпителия проксимального канальца; умеренно выраженные расстройства кровообращения.

Крысоватая А.С., Сверлин М.А.

РАЗРАБОТКА БИОДЕГРАДИРУЕМОЙ МЕМБРАНЫ ДЛЯ МИРИНГОПЛАСТИКИ

(Научный руководитель – к.м.н., доцент Трофименко А.И.)

Кубанский государственный медицинский университет

винилтриэтоксисилана ускоряет и повышает качество заживления перфорации барабанной перепонки в эксперименте у крыс, по сравнению с применением мембраны приготовленной на основе желатина «сшитого» транслугтаминазой.

Кузнецова М.В., Нерсеян А.А., Черная М.Е.

ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ ВЫСОКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Волкова А.Р.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Среди пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа, для которых характерны выраженные колебания гликемии, выше уровень смертности в молодом возрасте от сердечно-сосудистых событий, в связи с чем представляется актуальной оценка сердечного ритма и проводимости при высокой вариабельности уровня глюкозы.

Цель. Оценить частоту сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с СД 1 типа при различных уровнях гликемии и различной скорости изменения уровня глюкозы.

Материалы и методы. В исследование включено 6 пациентов, из них 3 мужчин (50%). Средний возраст $37,3 \pm 18$ лет. Длительность СД 1 типа составила в среднем $17,8 \pm 11,4$ лет, средний уровень гликированного гемоглобина $7,4 \pm 0,9\%$. Всем участникам исследования выполнено одновременное непрерывные мониторирование глюкозы с оценкой индекса mean absolute glucose (MAG, скорость изменения гликемии) и холтеровское мониторирование ЭКГ, оценивались изменения ритма и проводимости сердца в диапазонах гликемии $<3,0$ ммоль/л; $3,0-3,9$ ммоль/л; $4,0-10,0$ ммоль/л; $10,1-14,0$ ммоль/л; $>14,0$ ммоль/л, а также при уровне индекса MAG $2-5$ ммоль/л/ч и >5 ммоль/л/ч.

Результаты. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ средняя ЧСС в течение периода наблюдения составила $84 \pm 10,8$ уд/мин. Средняя ЧСС в диапазоне гликемии $<3,0$ ммоль/л составила 98 ± 8 уд/мин, в диапазоне $3,0-3,9$ ммоль/л – $89,4 \pm 38$ уд/мин, в диапазоне $4,0-10,0$ ммоль/л – 78 ± 14 уд/мин, в диапазоне $10,1-14,0$ ммоль/л – $80,3 \pm 10$ уд/мин, в диапазоне $>14,0$ ммоль/л – $80 \pm 12,7$ уд/мин. Средняя ЧСС при уровне MAG $2-5$ ммоль/л/ч составила $88 \pm 16,7$ уд/мин, средняя ЧСС при MAG >5 ммоль/л/ч составила $108,6 \pm 12,7$ уд/мин. Выявлено существенное увеличение ЧСС при уровне MAG >5 ммоль/л/ч, в среднем на $24,6 \pm 15,3$ уд/мин. Также при уровне MAG >5 ммоль/л/ч зафиксированы эпизоды удлинения скорректированного интервала QT >470 мс у 2 пациентов.

Выводы. У пациентов с СД 1 типа обнаружены эпизоды синусовой тахикардии и удлинения интервала QT при резких колебаниях уровня гликемии (индекс МАG >5 ммоль/л/ч), что может быть предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Лемехова В.А.¹

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

(Научный руководитель – д.б.н. Тихомирова И.А.²)

¹Ярославская областная онкологическая больница

²Ярославская государственная педагогическая академия им. К.Д. Ушинского

Ярославль, Российская Федерация

Введение. Патологические процессы, происходящие в организме человека, вызывают различные изменения кровотока, отражающие нарушения гомеостаза. Микроциркуляторное русло является одной из тех важнейших систем, в которых заболевания проявляются на ранних стадиях. Изолированные, локальные изменения микроциркуляции наблюдаются на определенном этапе развития ряда патологий. Однако по мере генерализации типовых патологических процессов нарушения микроциркуляции приобретают системный характер.

Цель. Оценить состояние микроциркуляции и ее регуляторных механизмов, а также показатели тканевого окислительного метаболизма у пациентов с опухолями головы-шеи и колоректальным раком.

Материалы и методы. В исследование включены практически здоровые добровольцы (n=34) и пациенты Ярославской областной клинической онкологической больницы с верифицированным диагнозом колоректальный рак (n=25) и со злокачественными новообразованиями головы и шеи (n=28). Исследование состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов производилось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью портативного лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАЗМА-ПФ (НПП «ЛАЗМА», Москва), который обеспечивает контроль микрогемодинамики, окислительного метаболизма и температуры кожи области исследований, при записи применяется беспроводная передача информации в компьютер по протоколам Bluetooth.

Результаты. В сравнении с нормой у пациентов с опухолями головы и шеи зафиксирована тенденция к снижению показателя микроциркуляции и выраженное

уменьшение вариабельности микрокровотока на 35% ($p < 0,01$), обусловленное падением амплитуд осцилляций микрокровотока в диапазонах нейрогенной и миогенной активности на 37% и 46%, ($p < 0,01$) соответственно, что указывает на выраженный рост микрососудистого тонуса. Снижение амплитуд кардиальных ритмов микроциркуляции, обеспечивающих приток крови в микрососудистое русло, составило 27% ($p < 0,05$), показатель шунтирования возрос на 26% ($p < 0,05$). У пациентов с колоректальным раком отмечено статистически значимое падение перфузии на 20% ($p < 0,05$), на фоне сниженных амплитуд эндотелиальных, нейрогенных, миогенных и дыхательных ритмов на 31% ($p < 0,05$), 43% ($p < 0,01$), 52 % ($p < 0,01$) и 30% ($p < 0,05$) соответственно. Такие изменения микрососудистой перфузии и ее регуляторных механизмов (снижение показателя микроциркуляции на фоне уменьшения амплитуд активных тонусформирующих ритмов и амплитуд дыхательных и/или сердечных колебаний) указывают на формирование нарушения периферического кровообращения по типу ишемии, что подтверждается и выраженным снижением показателей окислительного метаболизма (ПОМ) и нутритивного кровотока у пациентов в сравнении с нормой. При колоректальном раке эти нарушения были более выражены – нутритивный кровоток снизился на 46% ($p < 0,001$), ПОМ – на 47% ($p < 0,01$). У пациентов с опухолями в области головы и шеи нутритивный кровоток был на 22% ($p < 0,05$), а показатель окислительного метаболизма на 29% ($p < 0,05$) ниже в сравнении с нормой, сброс крови через артериоло-веноулярные шунты увеличен на 37% ($p < 0,05$)

Выводы. У пациентов со злокачественными новообразованиями разной локализации зафиксированы нарушения периферического кровотока по типу ишемии, что выражается в увеличении тонуса резистивных микрососудов, снижении нутритивного микрокровотока и окислительного метаболизма тканей. У пациентов с колоректальным раком эти нарушения более выражены, чем у пациентов с опухолями головы и шеи.

Макейкина И.И., Торопова А.А., Бойко М.С.

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ВИТАМИНОМ D₃ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ IgG, IgM и IL-8 В СЫВОРОТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Осиков М.В.)

Южно-Уральский государственный медицинский университет

Челябинск, Российская Федерация

Введение. В связи с тем, что препараты первой линии терапии при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), в частности 5-АСК, такие как системная иммуносупрессия, индивидуальная непереносимость, рефрактерность более чем у 30%

пациентов, востребованным является разработка новых лекарственных средств эндогенного происхождения. Внимание привлекает витамин D₃ своими плейотропными свойствами.

Цель. Изучить влияние новой лекарственной формы с витамином D₃ на концентрацию IgG, IgM, IL-8 в сыворотке при экспериментальном колите.

Материалы и методы. 70 белых половозрелых крыс массой 230-240 разделили на 4 группы: I (n=7) - интактный контроль; II (n=21)- животные с экспериментальным колитом (ЭК); III (n=21)- животные с ЭК в условиях применения витамина D₃; IV (n=21) - животные с ЭК в условиях применения 5-АСК. ЭК моделировали двухэтапным введением оксазолон («Sigma-aldrich», USA). Суппозитории изготавливали на основе 10% водного раствора витамина D₃, конечная масса каждого суппозитория составляла 300 мг, содержание витамина D₃ в каждом суппозитории 1500 МЕ. Суппозитории с 5-АСК готовили на основе препарата «Салофальк» (МНН: Месалазин, «Doctor Falk Pharma GmbH», Германия). Исследования проводили на 2, 4 и 6 сутки. Концентрацию в сыворотке IgM, IgG, IL-8 проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе "Personal LAB" (Italy) с помощью специфических для крыс тест-систем.

Результаты. Установлено увеличение при ЭК концентрации IL-8, IgM и IgG на 2, 4 и 6 сутки. В условиях применения витамина D₃ установлено снижение концентрации IL-8 на 6 сутки, без достижения значений интактных животных, снижение концентрации IgG и IgM на 2, 4 и 6 сутки наблюдения. Отметим, что концентрация IgG достигает значений интактных животных на 4 сутки, а IgM на 6 сутки наблюдения, что говорит о частичном восстановлении данных показателей. Сравнительный анализ локального применения витамина D₃ в отличие от локального применения 5-АСК обнаружил более высокую концентрацию IL-8 на 2, 4 и 6 сутки и более низкую концентрацию IgM на 2 сутки. Итак, нами зафиксированы иммуностропные эффекты витамина D₃, которые могут быть связаны с ингибированием пролиферации, препятствии миграции и хоумингу в лимфатические узлы наивных и эффекторных Т-клеток за счет блокирования образования лигандов E-селектина, снижением экспрессии IL-2 и IFN γ , угнетением этим активности В-клеток, их пролиферации и выработки ими IgM и IgE.

Выводы. 1. При ЭК на 2, 4, 6 сутки в сыворотке повышается концентрация IL-8, IgM и IgG, с максимумом на 4 и 6 сутки. 2. Разработан и проведен комплекс фармакотехнологических исследований новой лекарственной формы – ректальных суппозиторий с витамином D₃ оригинального состава. 3. При ЭК эффекты применения ректальных суппозиторий с витамином D₃ в сыворотке менее выражены в отношении концентрации IL-8, сопоставимы в отношении IgG и IgM по сравнению с эффектами 5-АСК.

Матичин А.А., Трофимец Е.И.

**ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА РОСТА И ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СОМАТОСТАТИНА
НА Фолликулогенез на модели циклофосфамид-
индуцированной недостаточности яичников у самок мышей**

(Научный руководитель –к.б.н., Крышень К.Л.)

АО "НПО "ДОМ ФАРМАЦИИ"

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. По данным статистических исследований приблизительно 15% всех пар страдают бесплодием. Фертильность у женщин, обычно определяемая как отсутствие зачатия после одного года регулярной половой жизни, является часто встречаемой проблемой, затрагивающей каждую шестую пару. На долю женского бесплодия приходится 20–35%. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) поражает 1% всех женщин, но ее распространенность неуклонно растет. В настоящее время лекарств для лечения преждевременной недостаточности яичников очень мало. Гормональная терапия и методы экстракорпорального оплодотворения помогают пациенткам с ПНЯ забеременеть, но существует острая необходимость в улучшенных стратегиях лечения. Тестируемый препарат представляет собой рекомбинантный белок, содержащий соматостатин. Механизмом действия тестируемого препарата является индукция синтеза специфических аутоантител к соматостатину, блокирование его действия и, как следствие, увеличение содержания в организме эндогенного соматотропина.

Цель. Оценка влияния гормона роста и препарата на основе соматостатина на фолликулогенез самок мышей с циклофосфамид-индуцированной недостаточностью яичников.

Материалы и методы. Исследование проводили на самках аутбредных мышей. Было сформировано 6 групп: интактная (n=15); негативный контроль (патология + раствор натрия хлорида 0,9%, n=10); позитивный контроль (патология + рекомбинантный мышинный соматотропный гормон (rmGH) в дозе 800 мкг/кг, n=10); патология + тестируемый препарат в дозах 10 мкг/кг (n=15), 50 мкг/кг (n=15) и 250 мкг/кг (n=15). Тестируемый препарат и физиологический раствор вводили животным подкожно двукратно с интервалом 14 дней (в 1-й и 14-й дни эксперимента). Группе позитивного

контроля gmGN вводили однократно внутривентриально на 28-й день эксперимента. Индуктор патологии вводили однократно на 21-й день эксперимента. Для моделирования патологии использовали препарат Эндоксан® (МНН: циклофосфамид), который вводили однократно внутривентриально в дозе 70 мг/кг. Основные оцениваемые показатели: анализ уровня соматотропина и PGE2 (оценка методом ИФА), оценка массовых коэффициентов и гистологический анализ органов репродуктивной системы.

Результаты. У животных была успешно сформирована патология, вызванная введением циклофосфамида. Патология выражалась в увеличении количества фолликулов с признаками атрофии и апоптоза клеток. Наблюдалось увеличение количества атретических фолликулов наряду со снижением количества примордиальных фолликулов. Более чем в 2 раза снижались масса и массовый коэффициент яичников в сравнении с интактной группой. Отмечено значимое снижение концентрации PGE2 в сравнении с интактной группой, что соответствует литературным данным.

Препарат сравнения и тестируемый препарат в исследуемом диапазоне доз оказывали позитивное влияние на репродуктивную систему экспериментальных животных с патологией. Так на фоне лечения тестируемым препаратом наблюдали дозозависимое увеличение массы и массовых коэффициентов яичников. В дозе 250 мкг/кг масса яичников не отличалась от соответствующих значений интактной группы животных. Выявлена дозозависимая тенденция к увеличению доли примордиальных и третичных фолликулов наряду со снижением доли атретических фолликулов. Тестируемый препарат способствовал увеличению PGE2 на фоне индуцированной патологии. Данные полученные для групп, получавших тестируемый препарат, были сопоставимы с данными полученными для группы позитивного контроля. Полученные результаты соотносились с данными ранее проведенных исследований, где было показано, что введение СТГ приводит к увеличению размеров и количества фолликулов.

Выводы. Тестируемый препарат на основе соматостатинсодержащего белка является перспективным лекарственным средством для лечения женского бесплодия связанного с нарушениями процесса фолликулогенеза.

Мейнарович П.А., Гизатулина А.Р., Ахметшина М.Р., Иванов Е.В.

ПРИЗНАКИ НЕФРОПАТИИ У КРЫС В МОДЕЛЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(Научный руководитель – д.б.н., доцент Гаврилова С.А.)

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Москва, Российская Федерация

Введение. Метаболический синдром и вызванный им сахарный диабет 2 типа являются факторами развития многих патологий, в том числе нефропатии. Длительная дислипидемия может вызвать развитие стеатоза, гипергликемия приводит к развитию диабетической нефропатии, преимущественно затрагивающей клубочки нефронов. Нарушения водно-солевого обмена при тяжелых метаболических нарушениях также могут вызвать повреждение почек. В изучении метаболического синдрома и сахарного диабета большое значение имеют модели этих патологических состояний. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных моделям сахарного диабета, часто они неполны и требуется прямое сравнение.

Цель. Оценить морфологические и гистологические признаки нефропатии в двух моделях метаболического синдрома / сахарного диабета 2 типа у крыс.

Материалы и методы. Исследование проводили на самцах крыс Wistar массой 300-350 г. Крыс разделили на 3 группы с разными вариантами диеты – ФР (11 животных, стандартный корм и раствор фруктозы 20% вместо питьевой воды), STZ/жир (11 животных, корм с высоким содержанием жиров – 58,7% жиров, 25% белков, 16,3% углеводов от общей калорийности, питьевая вода), К (9 животных, контрольная группа, стандартный корм и питьевая вода). Крысам группы STZ/жир через 2 недели после изменения рациона интраперитонеально вводили стрептозоцин (25 мг/кг) в холодном цитратном буфере (pH=4,5, t=+4°C). В течение 24 недель у крыс оценивали ряд физиологических и биохимических параметров, в том числе концентрацию глюкозы и кетоновых тел в крови, суточное потребление воды. Состояние почек оценивали с помощью УЗИ (Mindray M5 New, линейный датчик 12МГц). (длина, толщина, размеры коры и почечных ворот). Измеряли линейные размеры почки в области почечных ворот и толщину почечной коры. Через 24 недели при аутопсии почки взвешивали и части органа фиксировали в растворе забуференного 10% формалина. Далее их дегидратировали в изопропанол/минеральном масле и заливали в формалин. Препараты почек окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Результаты. В ходе исследования после 4-х недель концентрация глюкозы у группы К оставалась в пределах 6,1-6,8 ммоль/л, в то время как в группе STZ/жир наблюдали значимое увеличение уровня глюкозы начиная с 4-й недели эксперимента (16-25 ммоль/л). В группе ФР значимого повышения уровня глюкозы не произошло. Как в группе ФР, так и в группе STZ/жир наблюдали значимое увеличение суточного потребления воды, по сравнению с группой К.

Размеры почек в поперечнике в группах STZ/жир и К значимо отличались после 16-й недели. Длинный размер – $1,37 \pm 0,25$ см у STZ/жир и $1,14 \pm 0,13$ см у К ($p = 0,01$). Короткий размер поперечника – $1,09 \pm 0,09$ см у STZ/жир и $1,001 \pm 0,08$ см у К ($p = 0,03$).

Средняя масса почек у группы STZ/жир составила $1,50 \pm 0,15$ г, у группы ФР – $1,24 \pm 0,17$ г, у группы К – $1,30 \pm 0,05$ г. Для сравнения групп использовался тест Манна-Уитни: STZ/жир и К – $p=0,01$, ФР и К – $p=0,83$.

По результатам гистологического исследования были выявлены признаки клубочковой нефропатии.

Выводы. В моделях метаболического синдрома с липидной диетой/введением стрептозотоцина и с заменой воды на 20% раствор фруктозы у крыс к 16-й – 24-й недели появляются признаки нефропатии. Наиболее выраженные изменения возникают в более тяжелой модели липидной диеты в комбинации со стрептозотоцином. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00344.

Миронова Е.С.

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СТАРЕНИЯ КЛЕТОК БРОНХОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ

(Научный руководитель – з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Кветной И.М.)

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Современные исследования значительно расширили представление о существовании в организме диффузной нейроиммуноэндокринной системы. Такие клетки способны продуцировать биологически активные пептиды, регулирующие деятельность основных органов и систем организма эндокринным, нейрокринным, паракринным и аутокринным путем. Пептидам принадлежит одно из центральных мест в сигнальной молекулярной регуляции развития и функционирования клеток многоклеточных организмов. Наряду с изученными системами классических полипептидных гормонов и цитокинов высокой биологической активностью также обладают короткие пептидные биорегуляторы.

Цель. Оценить биологическую активность и выяснить механизм действия пептида AEDL (Ala-Glu-Asp-Leu) на культуру клеток бронхогенного эпителия при клеточном старении *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование действия пептида AEDL проводили на культуре клеток бронхиального эпителия FLECH, полученной из легкого эмбриона человека. 1 пассаж - молодые культуры, 7 пассаж - зрелые культуры, 14 пассаж - старые культуры. Изучены 2 группы культивированных клеток: 1 группа – контроль (введение физиологического раствора); 2 группа – введение в культуру пептида AEDL (20 нг/мл). Исследование экспрессии сигнальных молекул p53, Mcl-1 и серотонин в культуре клеток бронхиального эпителия проводилось с использованием иммуноцитохимического метода

исследования. Для оценки результатов проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений. Относительную площадь экспрессии рассчитывали, как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии измеряли в условных единицах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых сигнальных молекул. Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась в программе Statistica 6.0. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты. При анализе площади экспрессии и оптической плотности протеина p53 в исследуемых группах было установлено, что во всех трех пассажах – происходило снижение данного показателя в опытной группе по сравнению с контрольной группой. При этом, наиболее значимые отличия наблюдались в опытной группе 14 пассажа, где значение площади экспрессии было равно $2,8 \pm 0,43\%$ по сравнению с контролем - где площадь экспрессии P53 составила $5,9 \pm 1,54\%$.

Исследование экспрессии антиапоптозного протеина Mcl-1 показало, что введение AEDL в культуру клеток бронхиального эпителия приводило к достоверному повышению экспрессии протеина Mcl-1 как в молодых, так и в зрелых и старых культурах клеток по сравнению с контролем.

Исследование экспрессии серотонина в культуре клеток бронхов выявило статистически значимое повышение площади экспрессии (примерно в 2 раза) в 7 пассаже в опытной группе по сравнению с контролем. Аналогичная картина наблюдалась в старых культурах (14 пассаж). При анализе показателя оптической плотности установлено, что во всех трех исследованных возрастных группах культур при введении AEDL происходило увеличение оптической плотности серотонина по сравнению с контролем.

Выводы. Пептид AEDL обладает выраженной способностью усиливать процессы репарации и восстановления сниженных (или утраченных) функций клеток, в том числе, и при их старении путем активации внутриклеточных синтетических механизмов. Тетрапептид AEDL обладает антиапоптотическим действием по отношению к клеткам бронхов. Он также способен усиливать продукцию серотонина в бронхиальном эпителии.

Михрякова П.П.¹, Бутова К.А.², Мячина Т.А.², Симонова Р.А.², Хохлова А.Д.^{1, 2}

АНАЛИЗ АЛЬТЕРНАНСОВ СОКРАЩЕНИЯ САРКОМЕРОВ ОДИНОЧНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

(Научный руководитель – к.ф.-м.н., доц. Анцыгин И.Н.)

¹ Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма сердечной аритмии, характеризующаяся неупорядоченной деполяризацией предсердий и как следствие их нескоординированным сокращением. ФП ассоциирована с возникновением альтернансов – чередованием сократительных циклов с отличными от стационарных значений параметрами потенциала действия (ПД) и внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Такие альтернации функциональных характеристик миокарда способствует развитию и поддержанию хронической формы ФП. В отличие от альтернансов морфологии ПД и $[\text{Ca}^{2+}]_i$, альтернансы параметров сокращения саркомеров кардиомиоцитов предсердий изучены недостаточно.

Цель. Разработать метод оценки и проанализировать альтернансы сокращения саркомеров кардиомиоцитов предсердий при ФП.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на самцах крыс линии Вистар возрастом 10 недель в соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU. Инициация пароксизмальной ФП выполнялась внутривенным введением раствора ацетилхолин хлорид- CaCl_2 (60 мкг/мл AChCl , 10 мг/мл CaCl_2) в дозировке 1,3 мл/кг в течение 7 дней. Наличие пароксизмов ФП выявлялось при регистрации ЭКГ (ECG300G-VET, Китай). Изоляция одиночных кардиомиоцитов предсердий была реализована методом перфузии сердца по Лангендорфу с авторскими модификациями (Butova et al., MethodsX, 2021). Измерения сократительной активности саркомеров кардиомиоцитов предсердий выполнялись при механически ненагруженном режиме сокращения с помощью программно-аппаратного комплекса MCSYS-02 (IonOptix, США) при 30 °C и 1 Гц.

Анализ данных на наличие альтернансов проводился при помощи ПО IonWizard (IonOptix, США). Наличие альтернансов в исходной записи принималось при выявлении чередования минимальных (MIN) и максимальных (MAX) отклонений амплитуды сокращения саркомеров длительностью более 5 сократительных циклов от стационарных значений (рассчитанных как среднее значение параметров до и после альтернанса). В качестве критерия механического альтернанса выбиралось отклонение амплитуды сокращения более 10% от стационарных значений.

Результаты. В исследованном массиве клеток (n=48 клеток, N=5 крыс) встречаемость механических альтернансов составила 75% для правого (ПП) и 83% для левого (ЛП) предсердия. Медиана MIN отклонения амплитуды укорочения саркомеров в альтернансе от стационарных значений составляла 15% в кардиомиоцитах ЛП и 7% в кардиомиоцитах ПП. Медиана MAX отклонений амплитуды укорочения саркомеров в альтернансе от стационарных значений достигала 17% в кардиомиоцитах ЛП и на 9% в кардиомиоцитах ПП. Помимо отклонений в амплитуде укорочения саркомеров в

кардиомиоцитах ЛП было выявлено МАХ отклонение времени до 50% расслабления саркомеров, достигавшее 5% от стационарных значений.

Выводы. Предложенный анализ альтернансов механической функции позволил предположить, что ЛП более уязвимо к ФП вегетативного генеза по сравнению с ПП. Разработанный подход к анализу данных позволяет расширить методы оценки нарушения функции миокарда при различных патологических состояниях.

Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН и поддержаны грантом РФФИ № 22-75-10134.

Москавчук С.В.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО
ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА В ДИНАМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С
ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

(Научный руководитель – к.м.н. Пересторонина М.В.)

Омский государственный медицинский университет

Омск, Российская Федерация

Введение. Новорождённые с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) часто нуждаются в динамической оценке гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП). Параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) отражают патогенетические факторы нарушений в сердечно-сосудистой системе, существенно влияющих на дальнейший прогноз, особенно, у недоношенных детей.

Цель. Патогенетически обосновать значение показателей ЭхоКГ у новорождённых с ЭНМТ в оценке длительно персистирующего ГЗОАП.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование новорождённых с ЭНМТ при рождении, поступивших в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» на второй этап выхаживания в отделение реанимации и интенсивной терапии. По данным ЭхоКГ сформированы 2 группы: в 1-ой – артериальный проток закрыт (n=25), во 2-й – отмечалось длительное персистирование ГЗОАП (n=15). Далее было проведено сравнение параметров ЭхоКГ в динамике у новорождённых с ГЗОАП и оценка параметров по периодам жизни: 1 нед., 3-4 нед. Данные были подвергнуты статистической обработке при помощи описательных статистик: медиана (Me), интерквартильный размах; сравнение двух несвязанных групп проводилось при помощи критерия Манна – Уитни, двух

связанных групп – при помощи непараметрического метода «критерий знаков». Статистически значимыми принимались отличия при $p < 0,05$.

Результаты. Во 2-ой группе новорождённых выявлено статистически значимое увеличение параметров левых отделов сердца: левое предсердие (ЛП) в 1-ой группе составило 7,0 [6,0 – 7,0 см], во 2-ой – 9,0 [8,0 – 10,0 см], $p=0,000005$; отношение левого предсердия к аорте (ЛП/Ао) в 1-ой группе – 1,0 [1,0 – 1,1], во 2-ой – 1,4 [1,1 – 1,5], $p=0,000009$; конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ КДР) в 1-ой группе – 12,0 [11,0 – 13,0 см], во 2-ой – 14,0 [12,8 – 15,0 см], $p=0,002$; конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ КСР) в 1-ой группе – 7,0 [6,0 – 7,0 см], во 2-ой – 8,5 [7,0 – 10,0 см], $p=0,001$. Данные изменения, вероятно, связаны с лёгочной гиперперфузией за счёт лево-правого шунтирования крови по малому кругу кровообращения (МКК). Увеличенный легочной кровоток, возвращающийся в сердце, вызывает объёмную перегрузку с последующей гиперфункцией, гипертрофией и дилатацией левых отделов сердца.

В динамике у новорождённых с ЭНМТ и установленным ГЗОАП выявлено статистически значимое увеличение размеров ЛП и утолщение задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) к 3-4 неделе жизни. Размеры ЛП в 1-2 нед. составили 9 [6,5 – 11 мм], в 3-4 нед. – 10 [7 – 12 мм], $p=0,04$; размер ЗС ЛЖ соответственно: 2 [2 – 3 мм] и 3 [2 – 4 мм], $p=0,04$, что можно также объяснить гиперфункцией ЛП и ЛЖ. Не получено статистически значимых изменений величины отношения ЛП/Ао, что, вероятно, связано с увеличением размеров аорты (Ао), которая расширяется за счет увеличенного потока крови во время систолы ЛЖ, однако, статистически значимого изменения размеров Ао не получено. Отмечается тенденция к росту транспульмонального градиента давления (ГД ТП): на 1-2 нед. он составил 2,8 [1,9 – 9,7 мм рт ст], на 3-4 нед. – 3,7 [1,6 – 5,6 мм рт ст], $p=0,041$, что может косвенно указывать на формирующееся осложнение – БЛД с возможным развитием ЛГ.

Выводы. Показатели ЛП, ЛП/Ао, ЛЖ КДР, ЛЖ КСР отражают переполнение МКК и гиперфункцию левых отделов сердца на фоне функционирования ГЗОАП у новорождённых с ЭНМТ уже на первой неделе жизни. Однако, к концу первого месяца жизни значимость отношения ЛП/Ао в оценке ГЗОАП в данной категории новорождённых уменьшается. Тенденция к росту ГД ТП может являться прогностически неблагоприятным критерием развития БЛД и ЛГ.

Назариён Н.Р., Кассирзода С.К., Саломзода Г.Н., Каримова М.Х.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ И ОКОЛОСУТОЧНЫЙ РИТМ ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Тоштемурова З.М.)

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино

Введение. Околосуточный ритм эвакуаторной функции кишечника является одним из биоритмов, обеспечивающих выведение токсических и канцерогенных веществ из организма человека. Регулярность этого биоритма является закономерным признаком оптимального функционирования всего организма, залогом как качества здоровья в целом, так и качества жизни. Исследования показали, что нарушение регулярности циркадианного ритма кишечника выявляется почти у 50% людей. По данным авторов доказано, что циркадианная брадиэнтерия выявлена у 44% из 2500 обследованных медицинских работников.

Цель. Изучение показателей уровня здоровья и отдельных элементов качества психического здоровья у студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с регулярным и нерегулярным околосуточным ритмом эвакуаторной функции кишечника.

Материалы и методы. Данное исследование было проведено на кафедре патологической физиологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Обследовано 110 студентов 3 курса медицинского и педиатрического факультетов (обоих полов) в возрасте от 20 до 24 лет. Для своевременной диагностики нарушений циркадианной регулярности кишечного ритма использован тест-опросник «Экспресс-диагностика регулярности кишечника», состоящий из шести ключевых вопросов с пятью вариантами ответов на них. С помощью теста «Нервно-психическая адаптация», разработанного в психоневрологическом научно-исследовательском институте им. В.М.Бехтерева, были отмечены наиболее часто встречающиеся психофизиологические явления у студентов.

Результаты. Показали, что из 110 обследованных лиц, для 40 студентов характерна регулярная эвакуаторная функция кишечника (эуэнтерия) и для 70 студентов – нерегулярный ритм эвакуаторной функции кишечника (брадиэнтерия), из них брадиэнтерия I степени встречалась у 40 (57,14%), брадиэнтерия II степени у 22 (31,43%) и брадиэнтерия III степени у 8 (11,43%) обучающихся. Среди лиц с эуэнтерией 48% обследованных были практически здоровыми, при этом уровень адаптации соответствовал 17- 20 баллам, а 52% с уровнем адаптации 20-30 баллов в состоянии донозологии. Среди лиц с нерегулярным ритмом кишечника практически здоровых лиц оказалось 18 человек (25,7%), в состоянии донозологии - 38 (54,3%), в состоянии предпатологии – 14 субъектов (20%).

Анкетирование психофизиологических показателей показало, что только 7 встречались более чем у 42% студентов с эуэнтерией, однако 16 из 26 этих явлений имели место более чем у 61% студента с брадиэнтерией, т.е. нерегулярный ритм эвакуаторной функции кишечника почти в 1,5 раза повышает риск психофизиологических отклонений. У студентов с нерегулярной эвакуаторной функцией кишечника в 1,8 раза чаще встречались такие явления, как учащенное сердцебиение, повышенная раздражительность, трудности

общения с людьми, безразличие к происходящему. Такие явления, как потливость, дрожание рук, необоснованная тревога у лиц с бродиэнтерией встречались в 2,7 раза чаще, чем у лиц с регулярным ритмом кишечника.

Выводы. Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что в поддержании уровня здоровья в целом, так и уровня психического здоровья в частности у студентов, по-видимому, немаловажную роль играет регулярность циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника.

Насибов Т.Ф., Горохова А.В., Порохова Е.Д.

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ SAUSSUREA CONTOVERSA

НА МОРФОЛОГИЮ ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Хлусов И.А.)

Сибирский государственный медицинский университет

Томск, Российская Федерация

Введение. *Saussurea controversa* (Sc) широко применяется в народной медицине для коррекции различных патологий костной ткани. Изучается использование биологически активных веществ (БАВ) Sc в комбинированной с биоинертными материалами терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата в качестве стимулятора остеогенеза. При этом исследований токсического влияния на организм его отдельных БАВ не проводилось. Таким образом, актуально изучение влияния БАВ, выделенных из экстракта Sc, на основные органы, осуществляющие биотрансформацию ксенобиотиков.

Цель. Изучение влияния внутрижелудочного введения фракций флавоноидов, полисахаридов или хелидоновой кислоты, выделенных из экстракта *Saussurea controversa*, на морфологическое состояние печени мышей.

Материалы и методы. Для эксперимента были изготовлены титановые с микродуговым кальций-фосфатным покрытием (Ткф). Исследование проводилось на 55 самках мышей линии Valb/c, возрастом не менее 12 недель. Была выделена группа интактных животных (n=5), а также животных, использующихся для получения костного мозга (КМ) (n=10). Другой части животных проводилась операция подкожной имплантации Ткф, несущих столбик сингенного КМ. Под наркозом мышам выполнялся разрез кожи, с формированием бокового кармана с внедрением по 1 Ткф с предварительно нанесенным *in vitro* столбиком КМ. Остальные представляли собой ложно-оперированных (Лю) животных, которым проводилась аналогичная манипуляция, но без введения

имплантата. Затем животным 1 раз в сутки внутривенно вводилась вода или водный раствор БАВ в дозе 10 мг/кг. Таким образом, было сформировано 9 групп по 5 особей: интактная (ИНТ), Ло с введением воды (Ло-В), полисахаридов (Ло-П), флавоноидов (Ло-Ф) и хелидоновой кислоты (Ло-Хк), а также животные с имплантом и введением воды (Ткф-В), полисахаридов (Ткф-П), флавоноидов (Ткф-Ф) и хелидоновой кислоты (Ткф-Хк). Через 45 суток животные выводились из эксперимента, извлекались внутренние органы и изготавливались гистологические препараты, на которых оценивались микроморфология печени, наличие признаков патологических изменений, а также подсчитывалось количество двуядерных гепатоцитов (ДГ) на 1 мм². Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS при помощи критерия Краскала-Уоллиса ($p < 0,05$).

Результаты. При морфологическом исследовании печень интактных мышей имела типичное строение: паренхима представлена печеночными дольками с сохранной цитоархитектоникой, разделенными тонкими прослойками соединительной ткани, кровеносные и лимфатические сосуды имели типичное строение. Среднее количество ДГ соответствовало литературным данным. В контрольных группах (Ло-В и Ткф-В) морфологическая картина печени также соответствовала норме, отсутствовали признаки некротических или дистрофических изменений. Достоверных различий в количестве ДГ в сравнении с ИНТ не было выявлено. Добавление БАВ не оказывало значимого влияния на гистологическую картину печени. Количество ДГ во всех группах Ло животных, а также животных с вживленным Ткф, достоверно не отличалось от значений в интактной группе, что свидетельствует об отсутствии стимуляции репаративных процессов в печени.

Выводы. Полисахариды, флавоноиды и хелидоновая кислота, выделенные из экстракта *Saussurea controversa*, не оказывают гепатотоксического эффекта при длительном внутривенном введении.

Никифорова А.В., Лукина А.А.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ COVID 19

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Захарова Ф.А.)

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К.Аммосова

Якутск, Российская Федерация

Введение. Известно, что коронавирусы повреждая клетки, вызывают не только локальное воспаление, но и способны приводить к развитию системной воспалительной реакции (СВР), медиаторами которой являются провоспалительные цитокины. Изучение

патогенеза новой коронаривирусной инфекции является актуальной проблемой медицины на современном этапе.

Лабораторная диагностика маркеров системного воспаления позволяет оценить течение острой воспалительной реакции у каждого пациента индивидуально, что необходимо для проведения персонализированной терапии.

Многочисленные публикации результатов лабораторных исследований в разных странах свидетельствуют о типовых изменениях показателей крови при Covid 19. В связи с этим представляет интерес изучение гематологических показателей у больных Covid 19 в условиях нашего региона.

Цель. Оценить активность воспалительной реакции у больных COVID-19 по уровню маркеров воспаления в крови.

Материалы и методы. Проведено исследование анализов крови у 128 больных Covid 19, проходивших амбулаторное лечение. Лабораторные исследования проведены в КДЛ Клиники СВФУ (Якутск, 2021 г.). Общий анализ периферической крови проводили на гематологическом анализаторе «Mindray BC 5300», определение цитокинов и СРБ делали методом ИФА наборами «ИФА-ИЛ-6,10,18» производства компании «Вектор-БЕСТ».

Результаты. Обследовано 128 больных Covid 19 с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 в возрасте от 20 до 80 лет, мужчин - 54 (42,2%), женщин - 74 (57,8%). Диагноз Covid 19 (U07.1) установлен врачом инфекционистом Клиники согласно методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронаривирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020)», утвержденных Минздравом России, 2020г. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>.

Лабораторными маркерами острого воспалительного процесса являются: содержание лейкоцитов, СОЭ, СРБ и провоспалительные цитокины. По результатам нашего исследования более 50% больных имели повышенное содержание ИЛ 6 и ИЛ 18, лейкоцитоз наблюдался у 28,8%, повышенный уровень СРБ – 31,8%, ускоренное СОЭ у 36,4% больных. У 40,2% больных выявлена относительная лимфопения на фоне нейтрофилии.

ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. В норме его содержание низкое, и в сыворотке крови при отсутствии воспаления этот цитокин практически не определяется. У наших больных уровень ИЛ 6 варьировал от 0,1 до 852 пг/мл. Уровень ИЛ6 в пределах референтного интервала (0-10 пг/мл) имели 50,8% больных. Умеренное повышение содержания ИЛ 6 (12 – 29 пг/мл) было у 14,1%, повышенное (30-99 пг/мл) у 6,2%, высокий уровень ИЛ 6 (больше 100 пг/мл) выявлен у 6,2% больных.

ИЛ18, являясь провоспалительным цитокином, стимулирует продукцию IFN γ , TNF α , IL1, IL2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную

активность Т-лимфоцитов, продуцируется в основном макрофагами, в том числе купферовскими и дендритными клетками, обладает достаточно широким спектром биологических эффектов. Повышенное содержание ИЛ 18 выявлено у 51,6% обследованных нами больных Covid 19.

Выводы. Таким образом, по результатам проведенных исследований, цитокинемия (повышенное содержание ИЛ6 и ИЛ18) выявлена у половины обследованных больных Covid 19, нейтрофильный лейкоцитоз с относительной лимфопенией наблюдался у 28,8% больных. Определение содержания провоспалительных цитокинов имеет важное значение для оценки характера течения воспалительного процесса у больных Covid 19.

Петровских М.Д.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

(Научный руководитель – к.б.н, доц. Душенина О.А.)

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В практике ветеринарного врача довольно часто появляются животные с признаками пищевого отравления. Практически все виды собачьих отравлений связаны с любопытством питомца и недостаточным вниманием владельца. Главными симптомами отравления являются рвота и диарея, часто с примесью крови, цианоз языка и его выпадение, нервные проявления (судороги, мышечные спазмы).

Целью нашего исследования было проведение гематологического исследования у собак с пищевыми отравлениями в условиях города Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования послужили 5 собак со случаями пищевого отравления различными веществами. Возрастной диапазон составил от 8 месяцев до 5 лет. Данные были собраны на базе одной из частных клиник Санкт-Петербурга.

Статистическая обработка результатов была проведена в соответствии с методическими указаниями.

Результаты. Кровь была подвергнута общему клиническому исследованию с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы.

Количество эритроцитов значительно увеличено и составляет $9,49 \pm 1,55 \cdot 10^{12}/л$ (нормативное значение колеблется в пределах 5,5-8,5). Наравне с этим показатель

среднего объема эритроцита снижен и составляет $47,45 \pm 6,58$ фемтолитров (нормативное значение равняется 62-74). Остальные показатели (гемоглобин, гематокрит, среднее содержание гемоглобина в одном эритроците, средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците, лейкоциты, тромбоциты) находятся в пределах нормативных значений. В лейкоцитарной формуле значительных изменений также не обнаруживается.

Выводы. Таким образом, согласно приведенным выше данным, можно отметить, что при отравлениях значительно увеличивается количество эритроцитов и значительно снижается показатель среднего объема эритроцита. Вероятно, это наблюдается из-за дегидратации организма (у собак отмечалась рвота и диарея).

Изменения в общем клиническом исследовании крови у собак могут охарактеризовать характер течения и некоторые особенности заболевания. Однако только лишь гематологическое исследование не может быть достаточным для подтверждения такого диагноза, как пищевое отравление.

Платонова А.Б., Борисов А.И., Вааз А.Л., Козицкая А.С.

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, СОПРОВОЖДАЮЩИХ БРУКСИЗМ

(Научный руководитель – к.м.н. Высочанская Ю.С.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Широкомасштабные эпидемиологические исследования указывают на высокую распространенность бруксизма (35-45%) среди взрослого населения. Стоматологическое сообщество считает основным звеном патогенеза – патологию прикуса, неврологи подтверждают центральную причину бруксизма – патологии стволовых и подкорковых структур головного мозга. Известно, что предрасполагающим фактором бруксизма является стресс. Реактивность на стресс часто определяется темпераментом пациента.

Цель. Изучить тип темперамента пациентов с бруксизмом по данным видеокomпьютерного тестирования лица.

Материалы и методы. На базе НМИЦ Онкологии им Н.Н. Петрова было протестировано 10 пациентов с бруксизмом (исследуемая группа) и 5 – без бруксизма (группа контроля), в исследуемой группе 8 женщин и 2 мужчин, в группе контроля 5 женщин в возрасте 32-52 года. В группе контроля 3 с дистальным прикусом, 2 с прямым

соотношением зубов и 1 с мезиальным. В группе исследования – 3 с мезиальным прикусом, 4 с дистальным и 3 с прямым соотношением зубов. Исследование проводили при помощи ПО «Видеокomпьютерное тестирование по Ануашвили». Статистическая обработка проводилась в программе Excel.

Результаты. В группе контроля преобладала характеристика «флегматик - уравновешенный тип» в 78% в группе бруксеров преобладала характеристика «холерик - неуравновешенный тип» в 82% случаев. Между видом прикуса и наличием бруксизма корреляции не было выявлено.

Выводы. На основе проведенного пилотного исследования можно предположить, что тип темперамента является одним из предрасполагающих этиологических факторов к бруксизму. Дальнейшие исследования позволят расширить спектр психологических причин бруксизма.

Плотникова Д.Д.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА, ВОЗНИКАЮЩЕГО ИЗ-ЗА ИНТРАКРАНИАЛЬНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ У СОБАК

(Научный руководитель – к.в.н. Лебедев М.Н.)

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Судороги являются частым отражением различных внутричерепных физиологических аномалий у собак. На сегодняшний день проблема эпилептических приступов вследствие возникновения новообразований ЦНС является одной из наиболее актуальных в ветеринарной медицине, в частности в неврологии, так как в последние годы установлен значительный рост заболеваемости опухолями, локализующимися в данной анатомической области.

Цель. Изучить этиопатогенез эпилептического приступа, возникающего из-за структурных изменений в головном мозге у собак разного возраста в условиях домашнего содержания.

Материалы и методы. Работа осуществлялась на базе клиники г. Санкт-Петербург в период с 10.02.2021 по 19.03.2022г. Исследование проводилось на 8 собаках разного возраста (3 собаки породы золотистый ретривер, 1 боксер, 1 пинчер, 1 немецкая овчарка, 1 французский бульдог), с клиническими признаками, характерными для неврологического расстройства, очаг которого локализуется в головном мозге. Они выражались в тонико-клонических приступах, при которых наблюдались манежные движения, покусывание лап,

тремор, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, гиперсаливация, потеря сознания, дезориентация, отсутствие реакции на внешние раздражители, вокализация. Исходя из данных анамнеза и специфических находок при осмотре, всем пациентам было рекомендовано пройти магнитно-резонансную томографию головного мозга с внутривенным введением контрастного вещества.

Результаты. В результате наших исследований было отмечено, что судорожная активность связана с повреждением нейронов, соседствующих с новообразованием, из-за сдавливания или смещения, а также ишемии. Местом зарождения эпилептогенеза является одиночная изолированная группа нейронов. Аномальная активность нейронов, приводящая к приступам, может возникнуть на фоне структурных повреждений. С точки зрения механизма развитие эпилептического эпизода может быть следствием дисбаланса между возбуждающими и тормозящими механизмами. γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат являются основными тормозящим и возбуждающим нейромедиаторами. В клетках существует множество рецепторов для каждого вещества. ГАМК бывает двух видов: А и Б. После активации рецепторы ГАМК А, непосредственно связанные с ионным каналом, обеспечивают приток в клетку хлоридных ионов, что приводит к гиперполяризации нейронов, в то время как рецепторы ГАМК Б усиливают калиевую проводимость и уменьшают кальциевую, что также приводит к гиперполяризации нейронов. Конечным результатом является постсинаптическое торможение.

Чрезмерная активация рецепторов глутамата или недостаточное торможение ГАМК играют фундаментальную роль в патогенезе эпилепсии. По сравнению со здоровым собаками, у собак с приступами снижается концентрация ГАМК, а концентрация глутамата наоборот возрастает.

При проведении магнитно-резонансной томографии (Philips achieva 1.5T) головного мозга у всех собак были выявлены новообразования в разных долях с выраженным масс-эффектом, неровным краем и негетерогенным накоплением контраста.

Выводы. По итогам исследования можно сделать следующие выводы: судорожная активность связана с повреждением структур ГМ новообразованием; приступ эпилепсии возникает из-за дисбаланса между возбуждающими и тормозящими механизмами; в ходе магнитно-резонансной томографии были выявлены структурные изменения головного мозга, локализующиеся в разных долях головного мозга; локализация новообразования не связана с характером приступов.

Подъячева Е.Ю., Данильчук М.С., Семенова Н.Ю., Мухаметдинова Д.В.

**ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ
ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ НИКОТИНАМИД РИБОЗИДА ПРИ РАЗВИТИИ
ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

Введение. Известно, что для доксорубина (ДОКС), широко используемого при лечении обширного спектра злокачественных новообразований, характерно наличие выраженного дозозависимого побочного эффекта, приводящего к развитию хронической доксорубин-индуцированной кардиомиопатии с формированием, в конечном итоге, сердечной недостаточности. Одним из перспективных кандидатов для нивелирования кардиотоксического эффекта может рассматриваться предшественник никотинамидадениндинуклеотида – никотинамид рибозид (НР).

Цель. Оценить кардиопротективное влияние различных режимов внутривенного введения НР при развитии хронической доксорубин-индуцированной кардиомиопатии у крыс стока Wistar.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 60 самцах крыс стока Wistar (4 группы), массой 283 ± 22 гр. Эксперимент включал в себя 4 дискретные точки: начало эксперимента, окончание введение препарата, 1-ый месяц, 2-ой месяц наблюдения. На всех дискретных точках производилась регистрация показателей физической выносливости животных (тредмил), эхокардиографии (ЭХОКГ, рассчитывалась фракция укорочения /FS/) и взятие крови из ретроорбитального синуса для проведения гематологического анализа. Внутривенное введение (в/в) 300 мг/кг НР осуществляли в двух режимах: сочетанном, НР+ДОКС (6-ти кратное введение НР за 30 минут до внутрибрюшинного введения (в/б) 1,67 мг/кг ДОКС через два дня), и превентивном, НР/НР+ДОКС (3-ёх кратное введение НР через два дня, далее 6-ти кратное в/б 1,67 мг/кг ДОКС через два дня с 3-ёх кратным чередованием через раз введением НР). Контрольной группе и группе животных, получавших ДОКС, осуществляли в/б введение 1 мл 0,9% р-р натрия хлорида и 1,67 мг/кг ДОКС 6 раз через два дня, соответственно. На момент окончания исследования в условиях ингаляционного наркоза (изофлюран) с помощью раствора KCl совершали остановку сердца, после чего производили взятие сердца. Органы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и после стандартной гистологической проводки изготавливали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином, а также по Маллори. Для оценки различий между разными группами использовали непарный непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с критерием Данна.

Результаты. Для групп животных НР+ДОКС и ДОКС было характерно снижение времени максимальной активности на тредмиле по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). У всех животных опытных групп отмечалось уменьшение FS, что может отражать развитие субклинической кардиотоксичности, нарушение диастолической функции

миокарда, обусловленной в том числе и образующейся фиброзной тканью. Но при этом на 2-ом месяце исследования не было выявлено значимой разницы по FS между контрольной группой животных и НР+ДОКС. В гистоархитектонике ткани миокарда у животных DOX группы отмечались более выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов: вакуолизация цитоплазмы, потеря исчерченности, полнокровие капиллярной сети, по сравнению с NR+DOX и NR/NR+DOX группами. На фоне применения различных схем введения НР площадь коллагенового фиброза во эпикардимальной, периваскулярной зонах левого желудочка крыс изменялись в сторону уменьшения ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, как сочетанный, так и превентивный режим внутривенного введения НР обеспечивает улучшение физического состояния животных, снижает дистрофические изменения и процессы фиброзирование миокарда.

Протопопов В.А.¹, Кузнецов Л.А.,² Мугизов А.М.¹, Унаев М.Р.¹

УЧАСТИЕ ЦЕРАМИДА И КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Брындина И.Г.)

¹ Ижевская государственная медицинская академия

² Республиканский медицинский колледж имени Героя Советского Союза Ф.А. Пушиной

Ижевск, Российская Федерация

Введение. Оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция являются одними из ключевых механизмов, сопутствующих атрофии скелетных мышц. Ранее нашей лабораторией было продемонстрировано, что функциональная разгрузка скелетных мышц может сопровождаться активацией сфингомиелиназного гидролиза при участии фермента кислой сфингомиелиназы с последующим образованием церамида (Брындина И.Г. и др., 2014-2021). Сигналлинг церамида может опосредовать различные негативные процессы в клетках, такие как апоптоз, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, усиление деградации мышечных протеинов и др. Однако роль церамида в развитии оксидативного стресса и влияния на митохондриальную функцию исследована недостаточно.

Цель. Целью работы явилось изучение уровней церамида (Cer), кислой сфингомиелиназы (ASM), активных форм кислорода (ROS), прооксидантных ферментов (NOX2 и NOX4), цитохром-оксидазы IV (COX IV) в камбаловидной мышце крыс при 12-часовой и 14-дневной функциональной разгрузке на фоне применения блокатора кислой сфингомиелиназы амитриптилина.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах Вистар массой 200-250 г (n=30). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ИГМА» МЗ РФ. Экспериментальные группы: интактные крысы (контроль), группы антиорто статического вывешивания (АОВ) по Ильину-Новикову в модификации Morey-Holton в течение 12 часов и 14 дней, группы АОВ в течение 12 часов и 14 дней с применением амитриптилина. После окончания экспериментов под общим наркозом извлекали *m. soleus* для последующих исследований. Методами флуоресцентной микроскопии были проанализированы уровни Cer, ASM и ROS с использованием соответствующих антител и реагентов. Методом Western blot было изучено количество NOX2, NOX4, COX IV в гомогенате мышц, а также COX IV и ASM в изолированной фракции митохондрий. Уровень церамида в митохондриальной фракции был исследован методом Dot blot. Статистический анализ проводили при помощи критериев Краскела-Уоллиса и Манн-Уитни в компьютерной программе Statistica 6.0.

Результаты. Функциональная разгрузка в течение 12 часов сопровождалась незначительным увеличением Cer, ASM и ROS. Применение амитриптилина уменьшало количество Cer и ASM по сравнению как с контролем, так и с группой АОВ без применения препарата. К 14 суткам АОВ значительно увеличивалось количество Cer, ASM, ROS, NOX2 и NOX4, а общее количество COX IV в гомогенате мышц значительно уменьшалось. Также на данном сроке АОВ было обнаружено увеличение уровня Cer и ASM в изолированной митохондриальной фракции по сравнению с интактными крысами. Применение блокатора кислой сфингомиелиназы на сроке 14 дней АОВ значительно уменьшало уровни Cer, ASM, ROS, NOX2 и NOX4, а также, что примечательно, увеличивало количество COX IV по сравнению с группой АОВ без использования препарата. В митохондриальной фракции содержание Cer и ASM также было значительно ниже чем в группе АОВ без применения ингибитора ASM.

Выводы. Функциональная разгрузка скелетных мышц приводит к увеличению уровней ASM, Cer, NOX2, NOX4, ROS, а также сопровождается снижением митохондриального комплекса COX IV, что может свидетельствовать о развитии оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции. Применение ингибитора ASM амитриптилина нивелировало часть негативных эффектов разгрузки, связанных с развитием оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, что может указывать на вовлеченность Cer и ASM в данные процессы.

Расулева А.Г.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРОИДНОГО ОЖИРЕНИЯ РЕДУКСИНОМ

Введение. На планете более двух миллиардов человек страдает ожирением (ОЖ). Вопреки массе исследований по ОЖ (в основном – первичному, алиментарному) и методов его профилактики и лечения, частота ОЖ прогрессивно растет. При ряде эндокринных болезней (синдром Иценко-Кушинга, СД 2-го типа, инсулинома, гипогонадизм, гипотироз и др.) также наблюдается рост массы тела. Но если при большинстве этих болезней прибавка веса возникает из-за отложений жира, то «гипотироидное ОЖ» – ложное, обусловленное в основном не жиром, а генерализованным слизистым отёком – микседемой. В мире ведущая причина роста и гипотироза– аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото, который более чем в 50% случаев (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2017) сочетается с метаболическим синдромом (МС) и может способствовать тучности (андроидное ОЖ). Подростки часто имеют ОЖ с розовыми стриями (синдром Симпсона–Пейджа), коморбидное с АИТ, гипотирозом и ранним МС (Строев Ю.И. с соавт., 2021). Сегодня в лечении алиментарного ОЖ нередко используется «регулятор аппетита» редуksин (Р) – производное амфетамина, похожий по действию на антидепрессанты (Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю., 2022). Случаи применения Р при АИТ с тучностью пока единичные (Трошина Е.А. с соавт., 2017).

Цель. Изучить эффект Р при лечении «гипотироидного ожирения» при АИТ.

Материалы и методы. Р использован у 76 лиц с АИТ (женщин – 61, мужчин – 11), которых, несмотря на достигнутый с помощью постоянного приема левотироксина эутироз, сохранялся избыточный вес, не поддающийся рекомендованной диете. Изучены рост, масса тела, ИМТ и окружность талии (ОТ) до и после лечения левотироксином, а также до после курса Р на фоне подобранной дозы левотироксина. Прием Р назначался в дозе 10 мг утром и продолжался 1–2 мес. Если отсутствовал его эффект, то прием Р прекращался. Если масса тела падала на 2 кг и более, то его прием продлялся до 6–12 мес., но в дозе 15 мг. Подавляющее число лиц переносило его нормально. В 2 случаях повысилась АД. Зависимости от Р не отмечено.

Результаты. В группе женщин до лечения левотироксином ОТ была $99,3 \pm 1,43$ см, масса тела – $92,1 \pm 2,1$ кг, ИМТ – $33 \pm 0,6$, а в эутирозе соответственно – $98,3 \pm 2,3$ см ($p > 0,1$), $88,7 \pm 2,3$ кг ($p > 0,1$), ИМТ – $32,6 \pm 0,8$ ($p > 0,1$). У мужчин до левотироксина ОТ была $95,9 \pm 3,5$ см, масса тела – $90,7 \pm 4,6$ кг, ИМТ – $30,4 \pm 1,3$; в эутирозе соответственно – $107 \pm 4,1$ см ($p > 0,1$), $108,7 \pm 5,4$ кг ($p > 0,1$), $31,7 \pm 1,8$ ($p > 0,1$). У женщин, успешно прошедших курс редуksинотерапии, до его назначения ОТ была $98,3 \pm 2,7$ см, масса тела – $89 \pm 3,1$ кг, ИМТ – $33 \pm 0,6$; после Р соответственно – $95,8 \pm 2,3$ см ($p > 0,1$), $88,5 \pm 4$ кг ($p > 0,1$), ИМТ – $32,2 \pm 1,5$ ($p > 0,1$). В мужской группе до курса Р ОТ составила $117,4 \pm 9,5$ см, масса тела – $126,6 \pm 11,9$

кг, ИМТ – 37,7 ± 6,9; после соответственно – 117,5 ± 9,3 см ($p > 0,1$), 125,8 ± 9,7 кг ($p > 0,1$), 37,4 ± 7,4 ($p > 0,1$).

Выводы. При АИТ с «гипотиреоидным ОЖ» достичь нормального веса только одним левотироксином не всегда удается, что может быть обусловлено сопутствующим ему МС с гиперинсулинизмом и вечерней булимией. Результаты приема **Р** у наших пациентов с АИТ оказались неоднозначными – от похудения на 20 кг лишь в 1 случае – до слабого или даже парадоксального эффекта у остальных лиц. Применение такого дорогостоящего препарата, как **Р**, еще гарантирует его эффект у больных с «гипотиреоидным ОЖ», к тому же он запрещен к приему в возрасте до 18 лет, когда чаще всего и возникают предпосылки к ОЖ и его реализация.

Рогинская А.И.^{1,2}, Коваленко А.А.¹

ВЛИЯНИЕ ПИАГЛИТАЗОНА НА РАЗВИТИЕ НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Зубарева О.Е.)

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченов РАН

² Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Эпилепсия является хроническим неврологическим заболеванием, характеризующимся развитием спонтанных рецидивирующих судорог и различных психоэмоциональных и когнитивных нарушений. Несмотря на проводимые исследования, около 30% пациентов страдают фармакорезистентной формой эпилепсии, к тому же, существующие на данный день противоэпилептические препараты только купируют острые приступы, но не предотвращают развитие хронической эпилептизации мозга, что делает актуальным поиск новых методов терапии.

В последнее время обсуждается возможная вовлеченность рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARs) в регуляцию патологических процессов при эпилепсии. PPARs – это ядерные рецепторы, опосредующие многие внутриклеточные каскады в различных клетках организма. Предполагается, что их агонисты могут ограничивать нейровоспаление, играющее важную патогенетическую роль при эпилептогенезе.

Цель данной работы было исследование действия агониста рецептора PPAR γ пиоглитазона (PG) на развитие нейровоспалительных процессов в мозге, в литий-пилокарпиновой (Pilo) модели хронической височной эпилепсии у крыс.

Материалы и методы. Для данной модели характерно фазное течение: 1) острый эпилептический статус, индуцированный введением ПК, 2) латентный период, когда судороги не проявляются, 3) хронический период, связанный с развитием спонтанных рецидивирующих судорог. Эксперименты выполнялись на крысах самцах Wistar в возрасте 7-8 недель. Экспериментальным животным вводился раствор LiCl (в/б, 127 мг/кг), затем спустя 24 часа метилскополамин (в/б, 1 мг/кг), через 30 минут — пилокарпин (в/б, 20-30 мг/кг, по 10 мг/кг до достижения выраженных судорог). Контрольным крысам пилокарпин не вводился. PG вводился в/б курсом: первая инъекция в дозе 7 мг/кг через 75 минут после пилокарпин-индуцированного эпилептического статуса и затем, по 1 мг/кг, 1 раз в день, с интервалом 24 часа, в течение 7 дней, после чего осуществлялся забор мозга для дальнейшего биохимического анализа провоспалительных генов Nod-подобного рецепторного белка 3 (*Nlrp3*), аллотрансплантатного воспалительного фактора 1 (*Aif1*), фактора некроза опухоли альфа (*Tnfa*), интерлейкина-1 бета (*Il1b*), маркера активации астроцитов кислого фибриллярного белка (*Gfap*), и противовоспалительного цитокина антагониста рецепторов интерлейкина-1 (*Il1rn*) методом ОТ-ПЦР в реальном времени в дорзальном гиппокампе и височной коре. Анализ экспрессии противовоспалительных факторов наряду с провоспалительными был необходим в связи с тем именно баланс этих факторов определяет интенсивность развития нейровоспалительных процессов.

Результаты. Применение агониста PPAR γ (пиоглитазона) ограничивало развитие нейровоспаления в гиппокампе, подавляя вызванную пилокарпин-индуцированную повышенную экспрессию генов *Tnfa*, *Nlrp3* *Aif1*, а также усиливая экспрессию гена противовоспалительного цитокина *Il1rn*.

Выводы. Данные результаты позволяют рассматривать пиоглитазон в качестве перспективного противозепилептического средства.

Поддержано грантом РФФ 23-25-00480.

Рябов В.М. ¹, Воскресенский М. А. ²

РАННИЕ 2D КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ТКАНИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОДУЦИРУЮТ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ И ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ.

(Научный руководитель – д.б.н., в.н.с. Попов Б.В.)

¹ Институт цитологии РАН

² Городская многопрофильная больница № 2

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) - широко распространенное онкологическое заболевание, которое у большинства пациентов протекает в вялотекущей форме. Однако в некоторых случаях вялотекущая форма трансформируется в агрессивный метастатический неизлечимый рак. Важнейшей задачей диагностики РПЖ является поиск ранних маркеров, позволяющих прогнозировать переход вялотекущего рака в агрессивное заболевание. Такая задача может быть решена при исследовании патогенеза РПЖ на преคลินิกеской модели, позволяющей сравнительную оценку экспрессии маркеров РПЖ в ходе заболевания.

Цель. Цель нашей работы заключалась в характеристике 2D клеточных культур простаты (ККП), полученных от пациентов с РПЖ, в качестве эффективной преคลินิกеской модели рака простаты.

Материалы и методы. Клеточные суспензии, полученные из образцов ткани простаты пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии по поводу РПЖ, были использованы для приготовления ранних (1-3 пассажи) и поздних (4-6 пассажи) ККП и органоидных культур (ОК) в системе 3D. Каждую пробу ткани делили на три части, которые использовали для 1) энзиматической обработки с целью получения одноклеточной суспензии, 2) выделения общей РНК и получения кДНК, 3) экстракции белков для иммуноблоттинга и иммунопреципитации. Морфологическую характеристику ранних, поздних ККП и ОК из ткани предстательной железы оценивали в ходе культивирования с помощью микроскопии в проходящем свете. Диаметр органоидов измеряли с помощью программы ImageJ. Иммунофлуоресцентную оценку проводили путем окраски клеток антителами к эпителиальным (EpCam, PanCK), мезенхимным (Vimentin, α -SMA), и опухолевым (AMACR) маркерам. Экспрессию маркеров базального (ЦК5, p63), люминального (ЦК18, AR1) эпителия, мезенхимального маркера (виментин), маркеров РПЖ AMACR, TMPRSS2-ERG и EZH2 выявляли путем ОТ-ПЦР.

Результаты. Результаты работы показали, что маркеры базального (ЦК5, p63) и люминального (ЦК18, AR1) эпителия простаты всегда обнаруживались в образцах раковой и нормальной ткани предстательной железы и соответствующих ОК (обследовано 18 пациентов). В отличие от нормальной, в раковой ткани и соответствующих ОК простаты экспрессировались маркеры рака AMACR, EZH2 и TMPRSS2-ERG. В ранних ККП и соответствующих ОК рисунок экспрессии всех изучаемых маркеров был схож с таковым в материнской ткани. Эпителиальные маркеры отсутствовали в поздних ККП, полученных из раковой и нормальной тканей и соответствующих органоидных культур. Однако эти клеточные культуры продуцировали виментин, а ККП и соответствующие ОК, полученные из раковой ткани, в отличие от культур, полученных из нормальной ткани, продуцировали AR1, AMACR и EZH2. Продукция EZH2 и AMACR в поздних ККП и ОК,

полученных из раковой, но не нормальной ткани, выявлялась также при иммунофлюоресцентной оценке.

Выводы. Мы обнаружили, что клетки ранних клеточных культур простаты и соответствующих органоидных культур продуцируют эпителиальные и раковые маркеры AMACR, TMPRSS2-ERG и EZH2. Повышение уровня EZH2 в опухолевой ткани локализованного РПЖ, производных ранних ККП и ОК выявлялось с той же частотой, что и AMACR. Эти результаты позволяют предположить, что ранние 2D ККП можно использовать как эффективную преคลินิกескую модель для изучения патогенеза РПЖ.

Савчук С.А.¹, Сорока С.М.²

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

(Научные руководители – д.м.н., проф. Цыган В.Н., д.м.н. Хрыков Г.Н.)

¹ Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова

² Ленинградский областной клинический онкологический диспансер имени Л.Д. Романа

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Рак желудка является гетерогенной группой заболеваний. В клинической практике наиболее распространена классификация TNM. По этим характеристикам опухоли формируется план лечения и наблюдения, прогнозируется риск прогрессирования заболевания и вероятная выживаемость большинства больных злокачественными солидными опухолями, в том числе и раком желудка. Однако, на практике становится ясно, что классификация TNM не учитывает важную составляющую опухолевого роста, а именно молекулярные характеристики эпителиальных злокачественных опухолей желудка.

Цель. Определить (1) частоту встречаемости микросателитной нестабильностью (microsatellite instability – MSI), (2) экспрессию лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), (3) экспрессию рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2/neu) у больных раком желудка.

Материалы и методы. Одноцентровое нерандомизированное исследование, основанное на ретроспективном анализе клинических случаев лечения 122 больных раком желудка. Все больные, включенные в исследование, получали радикальное лечение в период с 2016 по 2019 гг. Определение молекулярного профиля опухоли проводилось иммуногистохимическим методом (ИГХ). Оценка MSI выполнялась при помощи ИГХ исследования, антитела к белку MLH1 (Dako, ES05), к белку MSH2 (CellMarque, G219-1129), к белку MSH6 (Epitomics, EP49) и к белку PMS2 (CellMarque, EP51). При

сохранении ядерной экспрессии всех четырех белков, опухоль определялась, как микросателлитно стабильная. При утрате окрашивания одного или пары маркеров, опухоль относилась к группе микросателлитной нестабильности. Уровень экспрессии PD-L1 определялся при помощи ИГХ исследования, антитело 22C3 (Dako). В результате осуществлялся подсчет количества окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100 (CPS). Экспрессия HER2/neu оценивалась по ИГХ исследованию с антителом (Dako, SK001). Результат расценивали по 4-х бальной шкале (0,1,2 или 3 балла).

Результаты. В исследование было включено 122 больных. Дефицит белков в системе репарации ошибочно спаренных оснований дезоксирибонуклеиновой кислоты (MSI) был выявлен у 11 (9%) пациентов. Восемь (72,7%) пациентов имели опухоли, локализованные в желудке, 3 (27,3%) больных имели локализацию опухоли в кардиоэзофагеальном переходе. Большинство больных (90,9%) имели опухоли категории T3 и более распространенные. Экспрессия PD-L1 CPS<1% (негативный результат) была выявлена 67,2%, CPS 1-5% (сомнительный результат) – 26,2%, CPS>5% (позитивный результат) – 6,6% больных, соответственно. У 2 пациентов одновременно выявлено наличие микросателлитной нестабильности и PD-L1 CPS>5%. Экспрессия HER2/neu 0 баллов (негативный результат) – полное отсутствие окрашивания клеток опухоли было выявлено у 68%, 1 балл (негативный результат) – неполное мембранное слабо заметное окрашивание более 10 % клеток опухоли – 19,6%, 2 балла (сомнительный результат) – слабое и умеренное полное мембранное окрашивание более 10 % клеток опухоли – 9,8%, 3 балла (позитивный результат) – полное выраженное мембранное окрашивание более 10% клеток опухоли – 2,6% больных, соответственно.

Выводы. Изучение молекулярного профиля опухоли, позволяет использовать, как компоненты комплексного лечения, рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела (трастузумаб), а также ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 (ниволумаб, пембролизумаб). Молекулярное профилирование опухолей желудка, определение его подтипов микросателлитной нестабильности, уровня экспрессии PD-L1 и HER2/neu является перспективным направлением для дальнейшего изучения.

Санина А.Е.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА γ - СЕКРЕТАЗЫ НА ПОЛЯРИЗАЦИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ (исследование *in vitro*)

(Научные руководители – д.м.н., проф., член-корр. РАН О.И. Уразова., д.м.н., проф., В.А. Серебрякова)

Сибирский государственный медицинский университет

Томск, Российская Федерация

Введение. Результаты изучения иммунопатогенеза туберкулеза легких демонстрируют наличие иммунологической девиации у больных разными клиническими формами и вариантами течения заболевания с преобладанием Th2-зависимых реакций. Семейство рецепторов Notch является важным модулятором дифференцировки и активации эффекторной функции Т-клеток. Ингибирование пути Notch рассматривают в качестве потенциального терапевтического подхода. Фермент γ -секретаза играет ключевую роль в функционировании сигнального каскада путем протеолитического высвобождения внутриклеточного домена рецептора – NICD, активирующего транскрипцию генов-мишеней, регулирующих дифференцировку клеток.

Цель. Оценить влияние ингибитора γ -секретазы (DAPT) на поляризацию иммунного ответа (Th1/Th2) при туберкулезе легких.

Материалы и методы. Обследовано 15 больных впервые выявленным туберкулезом легких (ТЛ) ($45,4 \pm 6,58$ лет). В зависимости от чувствительности микобактерий к противотуберкулезным средствам все больные были разделены на две группы: 8 человек с лекарственно-чувствительным и 7 пациентов с лекарственно устойчивым ТЛ соответственно. Контрольную группу составили 8 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из крови методом градиентного центрифугирования. В инкубационную среду вносили антигены CFP10-ESAT6 («Диаскинтест», Generium, Россия) в дозе 10 мкг/мл или ингибитор γ -секретазы (DAPT, «Tocris Bioscience», Великобритания) в дозе 10 мкМ/л в комбинации с CFP10-ESAT6. Клетки культивировали в полной среде RPMI-1640 с L-глутамином (ООО «БиолоТ», Россия) при 37°C и 5% CO₂ в течение 72 ч. Соотношение Th1- и Th2-лимфоцитов оценивали методом проточной цитофлуориметрии путем определения экспрессии рецептора CD4 (FITC, «BD Biosciences», США) и внутриклеточных транскрипционных факторов T-bet (Alexa Fluor 405, «R&D Systems Inc», США), GATA-3 (PerCP-eFluor 710, «BD Biosciences», США). Для статистической обработки результатов использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 20.

Результаты. Проведенное исследование показало, что относительное количество Th1 (CD4⁺T-bet⁺) и Th2 (CD4⁺GATA-3⁺) лимфоцитов у больных лекарственно-чувствительным (ЛЧ) и лекарственно-устойчивым (ЛУ) ТЛ превышало аналогичные показатели у здоровых доноров в среднем в 1,8 (p=0,000) и 2,4 (p=0,000) раза соответственно. У пациентов с ЛУ ТЛ число Th1-лимфоцитов было ниже (p=0,005), а количество Th2-клеток, напротив, выше (p=0,035), чем у больных ЛЧ ТЛ. Стимуляция культур клеток антигенами CFP10-ESAT6 сопровождалась увеличением долей клеток, экспрессирующих молекулы CD4⁺T-bet⁺ и CD4⁺GATA-3⁺, относительно исходных значений во всех группах обследуемых. Добавление в инкубационную среду ингибитора γ -секретазы (DAPT) и антигенов CFP10-ESAT6 у больных ЛЧ ТЛ и ЛУ ТЛ приводило к статистически значимому повышению числа Th1-лимфоцитов, и напротив, снижению количества Th2-клеток по сравнению с соответствующими показателями при антигенной

стимуляции. Сравнение результатов полученных при стимуляции культур клеток антигенами и при добавлении в инкубационную среду DAPT и CFP10-ESAT6 между группами больных ЛЧ и ЛУ ТЛ не позволило установить статистических значимых различий.

Выводы. Подавление сигнального пути Notch с помощью ингибитора γ -секретазы (DAPT) в концентрации 10 мкМ/л способствует дифференцировке Th1-лимфоцитов и уменьшает долю Th2-клеток. Возможность изменения соотношения субпопуляций лимфоцитов при помощи ингибитора гамма-секретазы указывает на значение сигнального каскада Notch как потенциально важной мишени для терапии.

Сверлин М.А., Крысоватая А.С.

БИОПОЛИМЕРНЫЙ СКАФФОЛД ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТА ЧЕРЕПА

(Научный руководитель – к.м.н., доцент Трофименко А.И.)

Кубанский государственный медицинский университет

Краснодар, Российская Федерация

Введение. Дефекты черепа являются актуальной проблемой нейрохирургии, а применение традиционных материалов для их замещения имеет ряд недостатков. Перспективным подходом для решения проблемы является применение скаффолдов на основе биополимеров природного происхождения.

Цель. Разработать гидрогелевый скаффолд на основе биополимеров для замещения критического посттравматического дефекта черепа в эксперименте у крыс.

Материалы и методы. В исследовании задействовано 10 белых аутбредных самцов крыс массой 350-420 гр. Оперативные вмешательства выполнены под золетил-ксилазиновым наркозом. Характеристика животных: группа №1 – 5 крыс, которым закрыли дефект костной крошкой Bio-Oss (Швейцария); группа №2 – из 5 крыс, у которых для закрытия дефекта черепа применяли оригинальный имплант. Имплант приготовлен путем заливки в отливочную форму раствора приготовленного на основе 2% химически модифицированного альгината натрия и 4% желатина. Имплантацию пластинки исследуемого скаффолда проводили прямо на поверхность твердой мозговой оболочки в области посттравматического дефекта кости черепа диаметром 6 мм. Эвтаназия крыс

проводилась под наркозом на 90-е сутки от начала исследования. После эвтаназии проводили препаровку черепа, выделенный фрагмент кости с имплантом подвергали фиксации в 4% нейтральном растворе параформальдегида и декальцификации с использованием смеси на основе муравьиной кислоты. Далее проводили образец по ряду спиртов в парафин. Из полученных парафиновых блоков выполняли нарезку срезов толщиной 5мкм. Окрашивание микропрепаратов проводили гематоксилин-эозином и по Маллори. Фотографии микропрепаратов выполнены с использованием микроскопа Микмед 6 (Россия) и камеры Levenhuk-M300 base (США).

Результаты. При внешнем осмотре изъятые кости черепа визуальных особенностей не имели. На микропрепаратах, со стороны краевой зоны дефекта черепа прослеживается морфологическая картина характерная для кости черепа в поперечном срезе. При этом признаки остеогенеза в краевой зоне имплантов выявлены в обеих группах. В группе №1 зона дефекта закрыта выражено неоднородной, линейной структурой из незрелой костной ткани, видны отдельные частицы костной крошки, окруженные грануляционной тканью с умеренным содержанием гигантских клеток инородных тел. Окраска по Маллори показывает неоднородные скопления остеоида и участки фиброза. В группе №2 зона дефекта закрыта линейной структурой из незрелой костной ткани, с отдельными участками схожими по морфологии с костным мозгом, также выявляются скопления клеток морфологически сходных с хондробластами и хрящевой тканью. При окраске по Маллори видно синее окрашивание входящих в состав новообразованной костной ткани волокнистых структур, а также участки фуксинофильного остеоида.

Выводы. Применение скаффолда, полученного по оригинальной авторской технологии на основе модифицированного альгината натрия и желатина, к 90 суткам эксперимента визуально показывает признаки остеогенеза, сравнимые с результатами коммерческого препарата на основе костной крошки природного происхождения.

Седелкова Д. И.

РАССТРОЙСТВА АУТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ТИРОИДИТ ХАСИМОТО У ДЕТЕЙ

(Научный руководитель – к.м.н., проф., доц. Строев Ю. И.)

Региональный Центр аутизма

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото – актуальная проблема детского возраста: 3–4:1000 (на 3 девочки – 1 мальчик). Исход АИТ – гипотироз. Диагноз «аутизм» появился в медицине в 1911 г. (Bleuler E.). Ранний аутизм описан в 1943 г.

(Kanner L.), а поздний – в 1944 г. (Asperger H.). В 1965 г. А. Rett описал наследственную форму умственной отсталости (болеют только девочки). Эти синдромы теперь объединены в «расстройства аутистического спектра» (РАС), которые, как и АИТ, – социальная патология: частота РАС в США составляет 1,47%, в мире – 1–2%. У мальчиков он в 3–4 раза чаще. Частота АИТ и РАС приводит к их коморбидности и взаимосвязи. Гипотироз негативно влияет на психику вплоть до «гипотироидного безумия» (Asher R., 1949). Нераспознанный гипотироз в психиатрических стационарах выявляется в 0,3—3% случаев (Churilov L.P., Sobolevskaja P.A., Stroeв Y.I., 2019). Однако при РАС врачи редко исследуют уровни гормонов (Максимова А. А., 2020). Достоверная связь между РАС, COVID-19 и вакцинацией пока не установлена.

Цель. Изучить состояние щитовидной железы (ЩЖ), аденогипофиза и коры надпочечников у детей с РАС, а также случаи перенесенного COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 36 детей с РАС в возрасте от 1,5 до 9 лет (ср. возр. – $6,7 \pm 0,3$ г.), состоящих на учете в «Региональном Центре аутизма» (Санкт-Петербург). Мальчиков – 25, девочек – 11. Все имели разные стигмы дисплазии марфаноподобного фенотипа (Строев Ю. И., Чурилов Л. П., 2014). У 9 детей (25%) в анамнезе была легкая форма COVID-19. Повод обращения к эндокринологу – недостаточный эффект от психоневрологических препаратов. Изучены УЗИ ЩЖ, уровни ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТГ, АТ к ТПО, АТ к РТТГ, пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), индекс КЗ/ПРЛ. Контроль – 20 здоровых детей. Обработка материала проводилась по программе IBM SPSS Statistics.

Результаты. Объективные, УЗИ и лабораторные данные детей с РАС дали достаточно оснований для диагностики у подавляющего большинства из них АИТ с исходом в гипотироз различной тяжести. Уровень ТТГ колебался от 0,17 до 8,44, составив в среднем $2,7 \pm 0,4$ мкМЕ/мл (контроль – $0,99 \pm 0,03$ мкМЕ/мл; $p < 0,001$); св. Т3 – $6,2 \pm 0,4$ пМ/л; св. Т4 – $14,2 \pm 1,1$ пМ/л; АТ к ТГ – $20,14 \pm 13,9$ МЕ/мл, АТ к ТПО – $7,5 \pm 1,2$ МЕ/мл, АТ к РТТГ – $0,69 \pm 0,1$ МЕ/л, ПРЛ – $378,2 \pm 76,3$ мкМЕ/л, КЗ – $305,5 \pm 30,1$ нМ/л, индекс КЗ/ПРЛ – 0,8. У одной девочки полутора лет ТТГ при рождении составлял 358 мкМЕ/мл! (болезнь Фабге). Всем пациентам с РАС и гипотирозом подбирались адекватные дозы левотироксина (эутирокса). Большинство детей в результате приема левотироксина почувствовали себя лучше: нормализовался ночной сон, повысилась контактность и активность, улучшились память и школьная успеваемость. Однако низкий индекс КЗ/ПРЛ свидетельствовал о недостаточности у них защитно-приспособительных механизмов. Из 9 детей, перенесших COVID-19, у одного мальчика 6-ти лет развился острый СД 1-го типа, а другой мальчик 3-х лет утратил речевые навыки.

Выводы. Симптомы РАС могут иметь дизгормональное происхождение, особенно при нераспознанном своевременно АИТ с гипотирозом. Детям с РАС не следует назначать психотропные средства без предварительного исследования у них функции ЩЖ,

аденогипофиза и надпочечников. При выявлении АИТ и гипотироза таким детям показан обязательный постоянный приём тироидных гормонов.

Силина М.В.¹, Золотова Н.А.², Джалилова Д.Ш.²

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ У СТАРЫХ САМЦОВ КРЫС ВИСТАР

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Макарова О.В.)

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына.

Москва, Российская Федерация

Введение. Главную роль в реакции на гипоксию играет HIF-1, уровень экспрессии которого различается у организмов с разной устойчивостью к недостатку кислорода. Различия в экспрессии HIF и устойчивости к гипоксии могут определять тяжесть течения системного воспалительного ответа (СВО). Ранее нами показано, что у низкоустойчивых (НУ) к гипоксии половозрелых крыс Вистар СВО протекал тяжелее, чем у высокоустойчивых (ВУ), и его тяжесть коррелировала с более высокой экспрессией *Hif-1 α* . Но особенности течения СВО у старых животных во взаимосвязи с устойчивостью к гипоксии остаются неизученными.

Цель. Охарактеризовать морфологические особенности системного воспалительного ответа и различия в экспрессии генов, регулирующих ответ на недостаток кислорода и воспаление, у старых самцов крыс Вистар с разной исходной устойчивостью к гипоксии.

Материалы и методы. Исследование проводили на самцах крыс Вистар в возрасте 18 месяцев (n=50). Устойчивость к гипоксии определяли однократно в барокамере на критической «высоте» (11500 м) по «времени жизни» до принятия бокового положения. По результатам животные были разделены на 2 группы – ВУ (n=11), «время жизни» которых было более 240 с, и НУ (n=13) – менее 80 с. СВО моделировали путем внутрибрюшинного введения липополисахарида (ЛПС) *E.coli* O26:B6 (Sigma) в дозе 1,5 мг/кг, животных выводили из эксперимента через 6 ч после введения ЛПС. Экспрессию генов *Hif-1 α* , *Hif-2 α* , *Vegf*, *Nf- κ b*, *Tgf- β* , *Il-10*, *Il-1 β* и *Il-6* в печени оценивали методом ПЦР в режиме реального времени. На гистологических препаратах легких подсчитывали количество нейтрофилов в межальвеолярных перегородках в стандартном поле зрения (25 тыс. мкм²). У животных с некрозами в печени их площадь измеряли (ув. 200) в 10 полях зрения, результаты выражали в мкм².

Результаты. Через 6 ч после введения ЛПС уровень экспрессии гена *Hif-1a* в печени НУ к гипоксии старых крыс Вистар был статистически значимо выше, чем у ВУ. Статистически значимых различий по уровням экспрессии *Hif-2a* и *Vegf* не наблюдалось ни в контрольных, ни в опытных группах. Повышение уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов – *Il-1b* и *Il-6* наблюдалось и у ВУ, и у НУ к гипоксии животных через 6 часов после введения ЛПС, но между ВУ и НУ крысами статистически значимых различий не выявлено. В контрольных группах не наблюдались статистически значимые различия в экспрессии генов противовоспалительных цитокинов *Il-10* и *Tgf-b*. Через 6 часов после введения ЛПС по сравнению с контрольной группой повышение уровня экспрессии *Il-10* наблюдалось только у ВУ к гипоксии животных. При этом статистически значимых различий по экспрессии *Tgf-b* после введения ЛПС между ВУ и НУ крысами не выявлено. По данным морфометрического исследования легких, число нейтрофилов в межальвеолярных перегородках легких было статистически значимо выше у НУ к гипоксии крыс через 6 ч после введения ЛПС по сравнению с ВУ. По площади некрозов в печени статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Выводы. Более значительное увеличение экспрессии *Hif-1a* после введения ЛПС у НУ к гипоксии старых животных на фоне увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов и не отличающегося от контрольной группы уровня экспрессии противовоспалительных цитокинов, свидетельствует о более тяжелом течении СВО у этих крыс, что подтверждается данными морфометрического исследования.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых МК-2573.2022.1.4 «Прогнозирование течения системной воспалительной реакции у старых крыс на основе исходной устойчивости к гипоксии».

Синяк Д.С., Соболева Е.Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ HCN – КАНАЛОВ В ГЕНЕРАЦИИ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ РАЗРЯДОВ

(Научный руководитель – к.б.н., в.н.с., Амахин Д.В.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Эпилепсия - тяжелое неврологическое заболевание, характеризующееся развитием спонтанных рецидивирующих судорог. Одной из актуальных проблем медицины является фармакорезистентная форма эпилепсии, встречающаяся у примерно

30% пациентов. Для решение этой проблемы необходимо более глубокое понимание клеточных механизмов, лежащих в основе эпилептического приступа, а также поиск новых мишеней для фармакологического воздействия.

Цель. Исследовать роль HCN-каналов в генерации эпилептиформных разрядов в 4 – аминопиридиновой модели *in vitro*.

Материалы и методы. Работа проводилась на переживающих срезах (350 μm) энторинальной коры и гиппокампа 21-дневных крыс Вистар. В работе использовался метод патч-кламп в конфигурации «целая клетка» в режиме фиксации тока; осуществлялась регистрация мембранного потенциала пирамидных нейронов глубоких слоев энторинальной коры. В ряде случаев также производилась регистрация внеклеточной концентрации ионов калия с помощью ион-селективного электрода. Фармакологическая блокада HCN - каналов осуществлялась при помощи селективного блокатора ZD-7288. Эпилептиформная активность в переживающем срезе вызывалась добавлением в перфузирующий раствор 4-аминопиридина и снижения в нем концентрации ионов магния. В большинстве случаев в срезе детектировались продолжительные (около 1 минуты) залпы активности нейронов, подобные иктальным разрядам (ИР) при эпилепсии.

Результаты. Фармакологическая блокада HCN-каналов с помощью ZD-7288 увеличивает входное сопротивление пирамидных нейронов энторинальной коры, повышает их собственную возбудимость, но не снижает потенциал покоя нейронов, как это ожидается, исходя из ионной селективности этих каналов. Также применение антагониста HCN - каналов значительно увеличивает частоту ИР и снижает задержку до возникновения первого ИР. Показано, что длительность отдельных ИР, частота клонических разрядов, а также мембранный потенциал (МП) нейронов непосредственно перед ИР не изменились в условиях блокады HCN - каналов, но значительно изменилась динамика МП нейрона во время ИР. После окончания ИР мембранный потенциал нейрона продолжает снижаться еще в течение нескольких десятков секунд, что обусловлено продолжающимся снижением внеклеточной концентрации ионов калия, увеличением калиевой проводимости мембраны и остаточной гиперактивностью натрий-калиевой АТФазы после ИР. В условиях блокады HCN положение минимума мембранного потенциала после ИР было достоверно ближе к его окончанию, чем в контрольных условиях. С помощью одновременной регистрации МП нейрона и внеклеточной концентрации ионов калия с помощью ион-селективного электрода было обнаружено, что блокада HCN – каналов не оказывает непосредственного влияния на динамику экстраклеточного калия во время иктального разряда, но вносит существенное расхождение между равновесным потенциалом для ионов калия и МП регистрируемого нейрона, наблюдающееся в паузу между разрядами, что может объясняться более быстрым снижением активности натрий-калиевой АТФазы после окончания разряда.

Выводы. Блокада HCN-каналов увеличивает возбудимость нейронов и оказывает выраженный проэпилептический эффект за счет снижения проводимости мембраны и за счет изменения динамики работы натрий-калиевой АТФазы в паузу между эпилептиформными разрядами. Поддержано грантом РФФ 21-15-00416.

Склярова А.С., Герасимова М.А.

АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В ТЕЧЕНИЕ КОРОТКОГО СЕАНСА «СУХОЙ» ИММЕРСИИ: ОЦЕНКА С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Герасимова-Мейгал Л.И.)

Петрозаводский государственный университет

Петрозаводск, Российская Федерация

Введение. «Сухая» иммерсия (СИ) применяется для моделирования микрогравитации, так как она инициирует основные эффекты невесомости: равномерная компрессия, перераспределение жидкости, снижение мышечного тонуса. Метод применяется для изучения механизмов адаптации к невесомости и возможности его применения для коррекции избыточного мышечного тонуса, артериальной гипертензии и отека синдрома. В медицине обычно проводят короткие сеансы СИ, не вызывающие побочных эффектов. В последнее время стали применяться короткие коммерческие космические полеты, к которым допускаются лица без специальной подготовки.

Цель. Оценка автономной регуляции в сердечно-сосудистой системе при кратковременной СИ с помощью анализа вариабельности ритма сердца (ВРС).

Материалы и методы. Сбор данных проводился в течение нескольких лет. Привлечение участников проводили на основе добровольного информированного согласия. В исследовании участвовали 33 человека (18 м, 15 ж) возраста 21±6 лет, не имеющих противопоказаний к проведению СИ. Применяли 45-минутные сеансы СИ, которые индуцировали с помощью комплекса "Медсим" (ИМБП, Москва). Регистрация ЭКГ в течение пяти минут и измерение артериального давления (АД) проводили перед сеансом, на 15-й, 30-й, 40-й минутах СИ и через 3-5 минут после сеанса. Анализ ВРС выполнен с помощью свободно распространяемой программы Kubios Standard version 3.5.0 (Университет Восточной Финляндии, Куопио, Финляндия). Результаты измерений оценивали методами вариационной статистики. Для оценки различий параметров ВРС в различных точках исследования применяли непараметрический критерий Фридмана.

Результаты. Исходно частота сердечных сокращений (ЧСС) была 67 ± 10 мин⁻¹; систолическое и диастолическое АД - 108 ± 11 , 63 ± 7 мм рт.ст. Во время СИ гемодинамика была стабильной, но выявлено небольшое снижение ЧСС к концу сеанса.

Временные параметры ВРС (RMSSD, SDNN, pNN50 и TINN) исходно соответствовали высокой variability ритма сердца, связанной с дыхательными модуляциями. Во время СИ отмечен рост временных параметров ВРС из-за рефлекторной (барорецепторной) активации парасимпатического отдела автономной нервной системы.

Спектральный анализ ВРС отражал высокую variability ритма сердца. В структуре спектра наибольшую долю составляли волны, связанные с нейрогенной автономной регуляцией: доля HF (парасимпатический отдел), составила 56%, доля LF (симпатический отдел) - 39%. Во время СИ значения мощности спектра (TP, HF и LF) увеличились, что связано с активацией нейрогенных (парасимпатического и симпатического) отделов автономной регуляции.

Изменения нелинейных параметров ВРС (значения плотности Пуанкаре, энтропии) соответствовали общей тенденции усиления автономной нейрогенной регуляции.

По завершении сеанса СИ параметры ВРС отражали компенсаторные механизмы регуляции в сердечно-сосудистой системе.

Выводы. Регуляция функции сердечно-сосудистой системы здоровых испытуемых в течение короткого сеанса СИ осуществляется преимущественно за счет нейрогенного звена регуляции (симпатического и парасимпатического) с выраженным участием барорецепторного механизма. Изучение физиологических механизмов адаптации организма в условиях СИ имеет важное значение для безопасного использования данного метода, а также для обоснования медицинских критериев отбора участников коротких космических экспедиций.

Сорочану И., Ветрова Ю.А., Индейкин Ф.А., Бернарделли Л.И.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ КИШЕЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

(Научные руководители – к.м.н., доц. Деев Р.В., асс. Емелин А.М.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), значительно снижают качество жизни пациентов, в ряде случаев приводя к инвалидизации. Понимание тонких изменений в слизистой

оболочке (СО) кишечника при обострении и ремиссии ВЗК позволит облегчить диагностику и дифференциальную диагностику ВЗК.

Цель. Исследовать изменения морфометрических характеристик в слизистой оболочке кишечника при ВЗК.

Материалы и методы. Парафиновые срезы биоптатов слизистой оболочки подвздошной и толстой кишок, забранные из четырех локализаций у 75 пациентов с БК и ЯК в обострении и ремиссии и синдромом раздраженного кишечника (СРК) в качестве контроля, окрашивались гематоксилином и эозином, проводилась иммуногистохимическая реакция с антителами к CD3, CD163, CD10.

Оценивали число бокаловидных клеток в поверхностном эпителии и криптах, число клеток Панета; CD3, CD163, CD10-клетки подсчитывали на 100 энтероцитов в поверхностном эпителии и на поле зрения $\times 1000$ в собственной пластинке.

Сравнивали 50-е квартили (M) групп, используя U-критерий.

Результаты. Число CD3-клеток увеличивалось в стадии обострения в поверхностном эпителии сигмовидной и прямой кишок при БК (M=10, M=10) по сравнению с ЯК (M=7, M=1,5), СРК (M=9,5, M=4,5) и при БК в стадии ремиссии (M=1), $p < 0,05$.

В собственной пластинке число CD3-клеток увеличивалось в прямой кишке в стадии обострения при БК (M=24) по сравнению с ЯК (M=12) и СРК (M=4); в стадии ремиссии при ЯК (M=15) по сравнению с БК (M=4), $p < 0,05$.

Число CD163-клеток увеличивалось при обострении в собственной пластинке сигмовидной кишки при БК (M=14) по сравнению с ЯК и СРК (M=8); в стадии ремиссии – при ЯК (M=10) по сравнению с СРК (M=8), $p < 0,05$. В собственной пластинке прямой кишки - в стадии обострения при ЯК (M=15) и БК (M=13) по сравнению с СРК (M=7); в стадии ремиссии – при ЯК (M=11) по сравнению с БК (M=7).

Число CD10-клеток увеличивалось при обострении в собственной пластинке сигмовидной и прямой кишок при БК (M=4, M=5) и ЯК (M=3, M=0) по сравнению с СРК (M=0); при БК в обострении (M=4) по сравнению с БК в ремиссии (M=0), $p < 0,05$.

В стадии обострения число бокаловидных клеток на 100 энтероцитов увеличивалось в подвздошной кишке при ЯК (M=30) по сравнению с БК (M=24), $p < 0,05$; в восходящей ободочной кишке – при БК (M=20) по сравнению с ЯК (M=13) и СРК (M=14), $p < 0,05$; в сигмовидной кишке при ЯК (M=18) по сравнению с БК (M=15), $p < 0,05$.

В стадии обострения число бокаловидных клеток на 1 крипту увеличивалось в сигмовидной кишке при БК (M=37) по сравнению с ЯК (M=23) и СРК (M=21), $p < 0,05$; в прямой кишке - при ЯК (M=25) по сравнению с ЯК при ремиссии (M=17) и БК (M=24) по сравнению с СРК (M=19), $p < 0,05$.

Различия в числе клеток Панета не определялись.

Выводы. В отличие от СРК, при ВЗК определяются изменения в клеточном составе слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишок, варьирующие в зависимости от стадии заболевания. В стадии обострения по сравнению со стадией ремиссией лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация СО, число CD10 клеток собственной пластинки и число бокаловидных клеток на крипту преобладали в сигмовидной кишке при БК, по сравнению с СРК и ЯК. В стадии ремиссии лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация собственной пластинки прямой кишки преобладала при ЯК, по сравнению с СРК и БК.

Султанова Т.Р.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗВЁЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В НОРМЕ И С МОДЕЛЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

(Научные руководители – д.б.н., доц. Данилова И.Г., к.б.н. Мухлынина Е.А.)

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Звездчатые клетки поджелудочной железы (ЗКПЖ) представляют собой многофункциональный тип клеток, составляющих достаточно небольшую долю ее клеточных элементов (4-7%), но при этом принимающих активное участие в поддержании тканевого гомеостаза в железе. ЗКПЖ могут быть активированы в миофибробластоподобный фенотип, что находит свое отражение в смене экспрессии ряда цитоплазматических маркеров (α -SMA, GFAP, десмин) и уменьшении количества ретиноидсодержащих липидных капель в цитоплазме, и может вносить существенный патогенетический вклад в развитие островкового фиброза, который способствует прогрессированию дисфункции β -клеток (Phillips P., 2012). Кроме того ЗКПЖ рассматриваются в качестве возможных источников восстановления пула β -клеток (Jiang and Morahan, 2014), поскольку они экспрессируют ряд маркеров стволовых клеток и могут *in vitro* дифференцироваться в инсулин-продуцирующие клетки. Изучение ЗКПЖ может способствовать лучшему пониманию их физиологической роли, а также внести вклад в развитие терапевтических стратегий при сахарном диабете 2 типа.

Цель. Провести анализ морфофункционального состояния звездчатых клеток поджелудочной железы в норме и при развитии экспериментального сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Wistar возрастом 12-13 недель. Животные были разделены на 2 группы: интактную и группу, в которой моделировали стрептозотоциновый сахарный диабет 2 типа с выведением из эксперимента на 30 сутки (СД2).

Для выделения клеток применяли метод экспланта, предложенный Bachem M. et. al. Поджелудочную железу извлекали в стерильных условиях и измельчали скальпелем с последующим помещением фрагментов на покровное стекло в чашке Петри с полной питательной средой. Клетки фиксировали 4% PFA через 48, 72 и 96 часов культивирования, после чего окрашивали Oil Red O для выявления липидных капель. Далее анализировали площадь ядра, площадь цитоплазмы с расчетом ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) и долю липидных капель в цитоплазме.

Для проведения иммуногистохимического исследования поджелудочную железу фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 48 часов с последующей стандартной гистологической проводкой и заливкой в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали антителами GFAP Polyclonal Antibody (PA1-10019, Invitrogen, USA) с определением количества позитивных клеток в единице площади среза.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИИФ УрО РАН.

Результаты. Проведенные исследования свидетельствуют о снижении доли липидных капель в звездчатых клетках крыс группы СД2 по сравнению с группой здоровых животных. Указанные изменения по данным литературы являются признаками перехода звездчатых клеток в активированное состояние. При этом количество GFAP-позитивных звездчатых клеток у диабетических животных по сравнению с контролем увеличивается.

Первичная культура звездчатых клеток, полученных от здоровых крыс, к 96 часу культивирования демонстрирует увеличение площади ядра и цитоплазмы, ЯЦО при этом снижается. Также наблюдается резкое снижение содержания липидных капель в цитоплазме.

Звездчатые клетки, полученные от диабетических крыс, показывают сходную динамику морфометрических параметров.

Выводы. Экспериментальный сахарный диабет 2 типа вызывает активацию ЗКПЖ, что может вносить вклад в развитие фиброза в органе. Увеличение сроков культивирования также приводит к развитию фенотипических изменений, свидетельствующих о переходе звездчатых клеток в активированное состояние, что следует учитывать при работе с первичной культурой звездчатых клеток.

Суханова Ю.С.^{1,2}, Чапров К.Д.^{1,2}

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В ТКАНЯХ МЫШЕЙ, НОКАУТНЫХ ПО ГЕНАМ СЕМЕЙСТВА СИНУКЛЕИНОВ

(Научный руководитель – д.б.н., в.н.с. Кухарский М.С.)

¹ Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН

Черноголовка

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Белгород, Российская Федерация

Введение. Синуклеины являются небольшими растворимыми белками, представленными преимущественно в нервной системе. У млекопитающих известны три представителя данного семейства - α -, β - и γ -синуклеин. Функции этих белков традиционно изучаются в контексте их участия в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др. Однако экспрессия их не ограничивается нейрональными тканями – синуклеины представлены и в периферических органах: печени, почках, мышцах, крови, поджелудочной железе и т.д. И если об участии синуклеинов в функционировании нейронов имеется достаточно большое количество данных, то об их роли в висцеральных процессах известно немного. В частности, была показана связь между сахарным диабетом 1 и 2 типа и болезнью Паркинсона, а при анализе тканей поджелудочной железы была отмечена колокализация α -синуклеина с инсулином. Эти факты указывают на возможную роль синуклеинов в регуляции метаболизма глюкозы в тканях организма.

Цель. Оценить влияние членов семейства синуклеинов на метаболизм глюкозы в тканях генетически модифицированных мышей.

Материалы и методы. В работе использовались самцы мышей с одиночным нокаутом по генам синуклеинов (α -КО, β -КО, γ -КО) и полностью бессинуклеиновые животные с тройным нокаутом ($\alpha\beta\gamma$ -КО). В качестве контрольной группы были взяты самцы линии C57Bl/6J, на генетическом фоне которой были получены нокауты. Животные содержались при нормальных условиях, световом режиме 12/12 (день/ночь) и свободном доступе к воде и еде. В возрасте 4 месяцев самцы экспериментальных и контрольной групп были протестированы в глюкозотолерантном тесте и инсулинотолерантном тесте с депривацией пищи в течение 18 и 6 часов соответственно. Через месяц после этих тестов у мышей были взяты образцы тканей поджелудочной железы, печени и мышц для последующего анализа экспрессии синуклеинов и основных участников обмена глюкозы – GLUT1,4, инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, их рецепторов и Akt1 методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией.

Результаты. У одиночных нокаутов β -КО и γ -КО, а также у тройного $\alpha\beta\gamma$ -КО нокаута наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе. В инсулинотолерантном тесте

была отмечена повышенная чувствительность к инсулину у животных с одиночным нокаутом α -синуклеина. Также длительная депривация пищи (18 часов) приводила к повышению базового уровня глюкозы у животных γ -КО группы. Анализ экспрессии показал повышенный уровень экспрессии транспортера глюкозы GLUT1 в печени мышей, нокаутных по гену α -синуклеина.

Выводы. Белки семейства синуклеинов (в частности, α - и γ -синуклеин) влияют на контроль уровня глюкозы в крови, а также на скорость утилизации глюкозы тканями организма.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение №075-15-2021-1346 и стипендии СП-547.2022.4.

Сухарева М.С.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОЛИН-БОГАТЫХ ПЕПТИДОВ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА С LL-37 НА ФОРМИРОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК

(Научный руководитель – д.м.н., чл.-кор. Шамова О.В.)

Институт Экспериментальной Медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Ротовая полость является одним из основных барьеров на пути проникновения патогенов во внутреннюю среду организма. Ключевую роль в реализации противоинфекционных функций ротовой полости играет слюна.

Вещества, входящие в ее состав, активны против микробов, вирусов и грибов. Среди них выделяют различные антимикробные катионные пептиды (АМП) с молекулярной массой менее 10 кДа: α - и β -дефенсины, кателицидины, гистатины, однако их концентрация является сравнительно низкой. С другой стороны, в смешанной слюне/ротовой жидкости широко представлена фракция пролин-богатых белков и пептидов (ПБП), являющихся продуктом их протеолиза, функции которых на данный момент остаются малоизученными и непонятными.

Актуальной задачей фундаментальной медицины является изучение факторов, препятствующих образованию бактериальных биопленок, которые являются причиной развития различных патологических процессов в ротовой полости (гнойное воспаление пародонта и костной ткани зуба, стоматит и др.).

Нами высказана гипотеза, что катионные ПБП смешанной слюны и их протеолитические фрагменты, как и другие белки, имеющие пролин-богатые участки,

могут вступать в белок-белковые взаимодействия и, возможно, оказывать эффект на антимикробное действие других белков и пептидов, также присутствующих в смешанной слюне, в частности в отношении биопленок.

Цель. Исследовать эффекты совместного действия катионных обогащенных пролином пептидов с одним из наиболее важных эндогенных антимикробных пептидов - кателицидином LL-37 на формирование бактериальных биопленок.

Материалы и методы. Исследование способности комбинаций катионных обогащенных пролином пептидов с кателицидином LL-37 препятствовать формированию бактериальных биопленок проводилось спектрофотометрическим методом при помощи окраски кристаллическим фиолетовым по стандартной методике, описанной Merritt и др .

Проведена характеристика совместного действия ПБП слюны человека (Р-Н (37-51), p1932) с кателицидином LL-37 на формирование бактериальных биопленок бактерий *Acinetobacter baumannii* 7226/16 (клинич. изол.), *Pseudomonas aeruginosa* 522/17 (клинич. изол.).

Результаты. Ранее нами было показано, что исследованные ПБП не проявляли значимую антимикробную активность в отношении планктонных форм бактерий, но существенно повышали активность некоторых АМП. В данном исследовании изучена способность испытуемых соединений ингибировать образование биопленок при действии индивидуальных препаратов ПБП и LL-37 и их комбинаций.

Оценка действия индивидуальных препаратов ПБП и пептида LL-37 показала подавление ими образования бактериальных биопленок: так для Р-Н (37-51) в концентрации 64 мкМ это значение составило 0-18%, против обоих штаммов; для p1932 в концентрации 128 мкМ – 29-30%; для LL-37 (4 мкМ) – 51-78%.

При совместном действии ПБП с LL-37 наблюдалось возрастание ингибирования образования биопленок: так в присутствии Р-Н (37-51) в концентрации 8 мкМ для LL-37 (4 мкМ) в отношении *A. baum.* 7226/16 значение увеличилось до 100±4%, а в комбинации с p1932 (16 мкМ) до 94±7%. Против *P. aerugin.* 522/17 в присутствии Р-Н (37-51) (64 мкМ) для LL-37 (32 мкМ) значение увеличилось 92±24%, а в комбинации с p1932 (128 мкМ) до 100±0%.

Выводы. Экспериментальные данные указывают на возможность участия ПБП в реализации противобиопленочной защиты ротовой полости при их взаимодействии с АМП.

С практической точки зрения установление подобных эффектов может способствовать созданию новых комбинированных средств, препятствующих образованию бактериальных биопленок, которые являются причиной развития различных патологических процессов в ротовой полости.

Табаров С.М.¹, Шукуров Ф.А.²

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Табаров М.С.)

¹ Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Российская Федерация

² Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино

Душанбе, Таджикистан

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться наиболее частой причиной, определяющей смертность и инвалидность трудоспособного и старческого населения во всех странах мира. Только в Таджикистане по данным Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан, от сердечно-сосудистой патологии, в 2018г. смертность составила 182,1 на 100 тыс. населения, которая составляет 50,28% от общей смертности. В 90-94% случаев, ИБС является проявлением атеросклероза коронарных артерий, возникающее, вследствие воздействия повреждающих факторов на эндотелиоциты стенки сосудов, приводящее к эндотелиальной дисфункции (ЭД). Существенную роль к тромбообразованию при ДЭ играют процессы нарушения гемостаза. Но при этом, до сих пор в литературе нет четкого представления касательно влияния ЭД на состояние гемостатического статуса, а также взаимосвязь между маркером ДЭ-десквамированные эндотелиальные клетки (ДЭК) и содержания фибриногена и уровня активности фактора фон-Виллебранда.

Цель. Изучение взаимосвязи содержания ДЭК, фибриногена и уровня активности фактора фон-Виллебранда у больных со стабильной стенокардией II-III функционального класса до лечения.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели было обследовано 25 пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 61,7±2,7). Критериями включения в исследование больных были возраст от 45 до 65 лет; установленный диагноз ИБС: стабильная стенокардия II-III функционального класса. Дисфункцию эндотелиальных клеток выявляли путем подсчета десквамированных эндотелиальных клеток. ДЭК определяли по методу Hladovec J., в модификации Петрищева Н.Н. с соавт. (2001), основанный на выделение десквамированных клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением с помощью АДФ. Для оценки гемостатического статуса определяли содержание фибриногена и уровня активности фактора фон-Виллебранда.

Результаты показали, что у пациентов со стабильной стенокардии II-III функционального класса, количество ДЭК до лечения в среднем составило $10,9 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$). Содержание фибриногена и уровень активности фактора фон-Виллебранда до лечения в среднем составили $4,42 \pm 1,4 \text{ г/л}$ ($p > 0,05$) и $112,6 \pm 5,9\%$ ($p > 0,05$) соответственно. Повышение ДЭК, содержание фибриногена и активности фактора фон-Виллебранда, свидетельствует о нарушении целостности эндотелия с выходом из него прокоагулянтных и протромбогенных факторов в кровоток, что указывает на развитие разной степени дисфункции эндотелия и стимуляцию коагуляционного свойства эндотелиоцитов приводящие к нарушению стабильности внутрисосудистого гемостаза.

Выводы. 1. Установлена прямая связь между уровнем ДЭК и показателями гемостаза, свидетельствующие об их роли в развитии гемостатической формы эндотелиальной дисфункции. 2. Определение факторов гемостаза (содержания фибриногена и уровня активности фактора фон - Виллебранда.) может быть рекомендовано для оценки прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического процесса у больных с ИБС.

Тамбовцев А. В.

ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО, СТРАДАВШИХ COVID-19

(Научный руководитель – проф, к.м.н., доц. Строев Ю.И.)

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Многие вирусы взаимодействуют не только с тромбоцитами (ТЦ), но даже с их предшественниками (мегакариоцитами), что приводит к усиленной экспрессии генов интерферона I типа, опосредованному ТЦ транспорту и активации протеаз. Активация и дегрануляция ТЦ, которые проникают в клетки одновременно с SARS-CoV-2, приводит к росту уровня цитокинов и провоспалительных/тромбогенных медиаторов (CD40L, PF4, серотонин), обостряющих болезнь. Известно, что при SARS-CoV-2 может быть не повышение числа ТЦ в крови, а, напротив, их снижение (Guan W. et al., 2019), хотя ТЦ – один из необходимых компонентов тромбообразования, высвобождения воспалительных медиаторов и развития «цитокинового шторма». Полагают, что такой феномен обусловлен не только ослаблением тромбоцитопозеза, но и высоким потреблением/разрушением ТЦ при формировании тромбов, особенно на фоне возникающего ДВС-синдрома. Большинство пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото имеет различные титры антитромбоцитарных аутоантител, провоцирующих развитие аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры (Marta G.N., de

Campos F.P.F., 2015; Баранов Д.З., 2016), что может быть важной причиной неблагоприятных исходов COVID-19 (кровотечения!) у пациентов с АИТ Хасимото.

Цель. Изучить динамику уровня ТЦ периферической крови у пациентов с АИТ Хасимото, страдающих COVID-19.

Материалы и методы. Проанализирован катамнез 27 лиц с АИТ Хасимото (женщин – 21, мужчин – 6; ср. возраст – 62,3±3,4 года). Из 19 лиц 2 были инфицированы COVID-19 в стационарах. Все 27 пациентов перенесли COVID-19-пневмонию. В динамике COVID-19 были изучены уровни ТЦ и их параметры: средний объем (MPV), распределение их по объему (PDW), тромбоцит (PCT). Контроль – 193 лица с АИТ Хасимото, не болевших COVID-19.

Результаты. У обследованных 27 пациентов с АИТ Хасимото до COVID-19 уровень ТЦ составил $262,3 \pm 15,6 \times 10^9/\text{л}$, MPV – $9,6 \pm 0,53 \text{ fL}$, PDW – $13,64 \pm 1,19 \%$, PCT – $0,17 \pm 0,02\%$, что не отличалось от контроля: ТЦ – $263,67 \pm 61,21 \times 10^9/\text{л}$; MPV – $10,07 \pm 1,63 \text{ fL}$; PDW – $14,38 \pm 3,49\%$; PCT – $0,25 \pm 0,07\%$ (по всем параметрам – $p > 0,1$). В начальном периоде COVID-19 уровень ТЦ достоверно снижался до $214,7 \pm 12,7 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), в отдельных случаях – до $96 \times 10^9/\text{л}$. В разгаре COVID-19 уровень ТЦ значительно возрос и составил $356,7 \pm 29,2 \times 10^9/\text{л}$ при MPV – $9,15 \pm 0,47 \text{ fL}$, PDW – $14,69 \pm 1,0\%$, PCT – $0,21 \pm 0,02\%$. В реабилитационном периоде COVID-19 уровень ТЦ вновь падал до $232,9 \pm 16,5 \times 10^9/\text{л}$, что было достоверно ниже, чем до COVID-19 – $262,3 \pm 16,53 \times 10^9/\text{л}$ – ($p < 0,01$). MPV вырос до $10,51 \pm 0,38 \text{ fL}$ ($p < 0,01$), PDW умеренно снизился до $13,5 \pm 0,86 \%$ ($p < 0,05$), PCT достоверно повысился до $0,27 \pm 0,02 \%$ ($p < 0,01$).

Выводы. В дебюте COVID-19 уровень ТЦ у пациентов с АИТ Хасимото существенно снижается. В разгаре COVID-19 количество ТЦ у них нарастает. В периоде реабилитации COVID-19 уровень ТЦ у них вновь достоверно падает. В целях профилактики возможных кровотечений у всех больных АИТ Хасимото, страдающих COVID-19, необходимо исследовать не только уровни ТЦ, но и титры антитромбоцитарных аутоантител.

Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00113, соглашение от 13.05.2022.

Тимановский А.С., Павлинов Н.Д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЛИТОЛИЗ В ТЕРАПИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

(Научные руководители – к.м.н., доц. Волкова О.В., к.м.н., доц. Щеглова Н.Е.)

Тверской государственный медицинский университет

Тверь, Российская Федерация

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором наблюдается образование камней в желчных путях. В развитых странах данная патология имеет выраженную степень распространения: она встречается в 10-15% случаев. В то же время, в Африке, странах Азии и Японии распространенность этого заболевания 3,5-5%. Эпидемиологическое исследование NANESH III выявило значительные различия в частоте распространенности ЖКБ у разных рас, что подтверждает значительный вклад генетической предрасположенности в патогенез холелитиаза. Существуют своеобразные народы-лидеры по встречаемости ЖКБ, так: у мексиканцев и чилийских индейцев вероятность формирования камней составляет 45-80%.

В своем исследовании мы использовали ксилол, который применяется для обработки и окрашивания гистологических препаратов, в разных отраслях промышленности, в качестве смазывающего вещества и растворителя.

Цель. Поиск веществ, способных растворять пигментные камни желчного пузыря.

Материалы и методы. В первой части эксперимента были взяты пигментные камни, полученные от пациентов с хроническим калькулезным холециститом во время холецистэктомии. Состав камней был подтвержден в результате качественной реакции с раствором нитрита натрия и раствором, содержащим сульфаниловую кислоту, которые помещались в свиные желчные пузыри с желчью и «Урсосаном» («ЗиО-Здоровье», Россия, капсулы 250 мг), с добавлением в него физиологического раствора. После введения помещали в термостат на сутки при температуре 37,0 градусов.

Во второй части эксперимента вместо «Урсосана» добавлялся раствор ксилола (концентрации: 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%)

Результаты. Камни, помещенные в раствор урсосана стали мягче, более подверженными раздавливанию. Камни, помещенные в раствор ксилола растворились в пробирках со всеми концентрациями.

Выводы. В результате проведенного исследования было выявлено: наличие положительного литолитического эффекта препарата «Урсосан»; найдено соединение, способное растворить пигментные камни – раствор ксилола и ксилолоподобные вещества, которые, при дальнейших исследованиях, могут быть применимы для терапии желчнокаменной болезни.

Товпеко Д.В.¹, Кондратенко А.А.¹, Руснак М.В.²

**ПОИСК ОПТИМАЛЬНОГО ПРОТОКОЛА ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ
БИОМАТЕРИАЛА ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ВЫСОКОРЕГЕНЕРАТИВНЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ**

Введение. Совершенствование методов лечения ран с возможностью предупреждения рубцевания и ускорения их заживления актуально для хирургии, травматологии, комбустиологии и других областей военной медицины и гражданского здравоохранения. Продолжаются активный поиск новых биосовместимых материалов и разработка на их основе тканеинженерных конструкций, способствующих улучшению условий естественного течения раневого процесса. Согласно опубликованным данным, биоматериал пуповины обладает доказанными регенераторными свойствами. Вартонов студень пуповины человека (WJ) – твердая слизистая соединительная ткань, содержащая в своем составе различные факторы роста, незрелый коллаген III и IV типов с меньшими сшивками, а также обилие гликозаминогликанов (GAG), что в совокупности может способствовать эффективному ремоделированию ткани. Перспективным подходом к созданию неиммуногенных биосовместимых материалов с сохранением структурных и функциональных особенностей нативной ткани является процесс децеллюляризации.

Цель. Поиск оптимального протокола децеллюляризации биоматериала пуповины человека и оценка сохранности в нем структурных и функциональных компонентов нативной ткани.

Материалы и методы. Процесс децеллюляризации WJ проводили детергентным способом растворами додецилсульфата натрия (SDS) по ранее описанному протоколу с использованием различных концентраций – 0.05 и 0.01%. Эффективность удаления клеток и генетического материала оценивали с помощью флуоресцентного окрашивания 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) и количественного определения ДНК. Анализ остаточного содержания SDS в полученном бесклеточном продукте осуществляли масс-спектрометрически методом внешнего стандарта. Сульфатированные и несulfатированные GAG количественно определяли в образцах с использованием колориметрического метода окрашиванием альциановым синим. Сохранность и стабильность структурного состава подтверждали с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR).

Результаты. При исследовании окрашенных DAPI препаратов выявили отсутствие ядер клеток в децеллюляризованном WJ (dWJ). Среднее содержание ДНК в WJ составило 507,15 (473,20-539,20) нг/мг сухого веса, в dWJ с использованием раствора SDS с концентрацией 0,05% – 19,4 (18,0-28,1) нг/мг, а с 0,01% – 37,8 (35,6-39,8) нг/мг ($p < 0,001$). Остаточное содержание SDS в полученных продуктах – 3.1×10^{-5} и 2.12×10^{-5} % при использовании 0.05 и 0.01% раствора соответственно ($p < 0,05$). Количество

сульфатированных и несulfатированных GAG составило 8.09 (7.01–9.12) и 21.46 (18.92–22.46) мкг/мг сухого веса соответственно для WJ, 5.82 (5.22–6.10) и 15.1 (13.23–16.86) мкг/мг сухого веса соответственно для dWJ, полученного с использованием 0.05% раствора, и 7.32 (6.54–7.83) и 19.22 (16.83–21.33) мкг/мг сухого веса соответственно для dWJ, полученного с использованием 0.01% раствора ($p < 0.05$). FTIR-спектры WJ и dWJ имели сходный паттерн независимо от примененных концентраций детергента. Однако при применении наименьшей концентрации детергента не наблюдалось значительного перераспределения интенсивностей пиков, что позволяет предположить более высокую сохранность и стабильность структурных и функциональных компонентов после процесса децеллюляризации.

Выводы. Таким образом, нам удалось показать, что неиммуногенности и нетоксичности бесклеточного продукта из биоматериала пуповины человека с сохранением основных структурных и функциональных компонентов, важных для процессов заживления ран, возможно добиться при использовании наименьшей эффективной концентрации раствора SDS.

Трунина Е.С., Автайкина Л.А., Якушкина А.С.

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ БАЛАНС СТУДЕНТА-МЕДИКА

(Научный руководитель – д.м.н., Власова Т.И.)

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва

Саранск, Российская Федерация

Введение. Реакция организма на стресс, в том числе адекватный ответ сердечной сосудистой системы на стрессовые факторы напрямую зависят от индивидуальных особенностей вегетативной регуляции. Вегетативный баланс является основой физиологического функционирования сердечно-сосудистой системы, а, следовательно, здоровья.

Цель. Реакция организма на стресс, в том числе адекватный ответ сердечной сосудистой системы на стрессовые факторы напрямую зависят от индивидуальных особенностей вегетативной регуляции. Вегетативный баланс является основой физиологического функционирования сердечно-сосудистой системы, а, следовательно, здоровья.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 студентов, разделенных на три группы, исходя из значений индекса Кердо: $n_1=16$ (парасимпатикотоники), $n_2=20$ (студенты с нормальным балансом вегетативной нервной

регуляции), $n_1=24$ (симпатикотоники). Все студенты прошли анкетирование, проведенное в середине семестра - при базовом уровне учебной нагрузки посредством специально разработанного и стандартизированного онлайн-анкетирования. Для оценки эмоциональных состояний использовали восьмифакторный личностный опросник Спилбергера. Оценивали антропометрические данные студентов: вес, рост, артериальное давление, частота сердечных сокращений. Полученные данные обрабатывали методами медицинской статистики (оценка нормальности распределения, параметрический t -критерий, непараметрический U -критерий, χ^2 – для оценки распределения относительных величин)

Результаты. При оценке процентного распределения показателя агрессии в группе нормотоников и симпатикотоников доля лиц с повышенным уровнем агрессии была 15 и 16,7 % соответственно, в группе парасимпатикотоников данный показатель был в пределах нормы у всех респондентов и ниже такового в группе нормотоников на 21,5% ($p<0.05$).

Изучение тревоги как реактивного состояния выявило, что в группе симпатикотоников повышенный уровень отмечался у 29,2 % респондентов, в группе нормотоников – у 20 % и парасимпатикотоников – 12,5 %. Базовый уровень тревожности достоверно выше у лиц с превалированием симпатических регуляторных влияний на 21,7 % относительно нормотоников и 21,3 относительно парасимпатикотоников.

В среднем уровень депрессивности был в пределах нормы у респондентов всех групп. В группах парасимпатикотоников, нормотоников и симпатикотоников доля лиц с повышенным уровнем депрессивности составила 6,3, 25 и 16,7 % ($p<0.05$) соответственно. Депрессия как реактивное состояние в группах нормотоников и симпатикотоников фиксировалась на 12,5 % чаще, чем в группе парасимпатикотоников.

Изучение показателей интереса и любознательности не выявило отличий в реактивном состоянии вне зависимости от превалирующего отдела вегетативной нервной системы. В среднем симпатикотоники отличаются несколько большей любознательностью относительно данных других групп.

Определяя эмоциональный баланс по показателям агрессии и тревоги, отметили его положительное значение у студентов-медиков вне зависимости от типа вегетативной регуляции.

Выводы. Средние показатели реактивных состояний и личностных характеристик в состоянии покоя у лиц молодого возраста были в пределах референсных значений вне зависимости от вида вегетативной регуляции. При сравнительной оценке показатели реактивных состояний (агрессия, тревога, депрессия) достоверно ниже у парасимпатикотоников относительно симпатикотоников и лиц с нормальным вегетативным балансом. Показатели личностных характеристик (любознательность) в группе симпатикотоников достоверно выше по сравнению с другими группами.

Турчин А.Н.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ОПУХОЛЕЙ ЛИНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ И МОНОТЕРАПИИ ПЛАДИЕНОЛИДОМ И ЦИСПЛАТИНОМ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Деев Р.В., асс. Емелин А.М.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время колоректальный рак (КРР) занимает 3 место среди всех онкологических заболеваний в мире. Также наблюдается повышение заболеваемости КРР у пациентов моложе 50 лет. Как итог, вышеперечисленные факты свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения новых, более эффективных схем лечения.

Цель. Оценить и сравнить эффективность лечебного патоморфоза опухолей линии КРР при комбинированной и монотерапии пладиенолидом и цисплатином.

Материалы и методы. Материалом послужил 21 образец опухолевой ткани, извлеченный из 4 групп мышей (1 группа получала комбинированную терапию пладиенолидом (PL) и цисплатином (CP), n=4; 2 группа – монотерапию пладиенолидом, n=6; 3 группа – монотерапию цисплатином, n=6; 4 группа – контрольная, не получала терапию, n=5), которым подкожно имплантировали агрегат клеток линии колоректального рака, выращенный *in vitro*; гистологическое и иммуногистохимическое исследование (моноклональные антитела к PCNA), морфометрические методы (определение зон остаточных опухолей, паранекроза, некроза и их долей от общей площади, подсчет индекса пролиферации, подсчет количества митозов на 1 мм²), статистический анализ проводился в программном пакете IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США) с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса при $p \leq 0,05$.

Результаты. При изучении долей различных зон у 1 группы (терапия PL+CP) получены медианы остаточной опухоли - 94,54%, паранекроза - 5,10% и некроза - 0,49% соответственно; 2 группа (терапия PL): остаточная опухоль - 86,43%, паранекроз - 8,81%, некроз - 2,84%; 3 группа (терапия CP): остаточная опухоль - 93,85%, паранекроз - 3,98%, некроз - 1,79%; 4 группа (контрольная): остаточная опухоль - 81,99%, паранекроз - 15,06%, некроз - 2,94%. Проведенный после статистический анализ не показало статистически значимой разницы между группами

После подсчета индекса пролиферации в образцах с проведенной иммуногистохимической реакцией на PCNA был получен парадоксальный результат, не отражающий реальной пролиферативной активности клеток: 1 группа (терапия PL+CP) и 2 группа (терапия PL) имели наивысшие значения индекса. Данное явление связано с особенностями действия пладиенолида, который останавливает клеточное деление в S-

фазе, в которой накапливается наибольшее количество мишени для антител на PCNA. Как следствие, потребовался дополнительный метод исследования.

В качестве более достоверного признака, отражающего пролиферативную активность клеток было выбрано количество митозов на 1 мм². Медиана в 1 группе (терапия PL+CP) составила 30 митозов/1 мм², во 2 группе (терапия PL) - 80,5 митозов/1 мм², в 3 группе (терапия CP) - 82,6 митозов/1 мм², в 4 группе (контрольная) – 74 митозов/1 мм². В дальнейшем, статистический анализ показал наличие значимой разницы между первой и остальными тремя группами.

Выводы. Таким образом, подсчет зон опухолей не показал значительной разницы между применяемыми схемами лечения, а наилучший результат в отношении уменьшения пролиферативной активности клеток был достигнут в первой группе, получавшей комбинированную терапию пладиенолидом и цисплатином, что свидетельствует об эффективности комбинации и приведет к её дальнейшим исследованиям в отношении лечения колоректального и других типов рака.

Тюрикова И.А.¹, Гречаная Ю.Г.¹, Герда Б.А.², Беседина Н.А.¹, Скверчинская Е.А.²

ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНЗИТА ЭРИТРОЦИТОВ В ИСКУССТВЕННЫХ МИКРОСОСУДАХ (МИКРОКАНАЛАХ) ПОСЛЕ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА И ДОЦЕТАКСЕЛА

(Научный руководитель – д.б.н. Миндукушев И.В., к.ф.-м.н., доц. Букатин А.С)

¹ Санкт-Петербургский Академический Университет им. Ж.И. Алфёрова РАН

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Условием эффективного газообмена является способность эритроцитов (RBC) деформироваться и максимально близко соприкоснуться с эндотелием микрососудов. Деформируемость нарушается при изменении таких ключевых параметров как объем клеток, усилении жесткости мембраны, потери части поверхности мембраны за счет образования микрочастиц. Основным негативным эффектом применения препаратов группы таксанов у онкологических больных является развитие анемии. Есть данные, что таксаны могут взаимодействовать с белками цитоскелета, тем самым вызывая нарушение деформируемости RBC, однако влияние таксанов на микрореологию крови неизвестно. За последние несколько лет было показано, что микрофлюидный анализ является высокочувствительным инструментом для регистрации нарушений эритроцитов.

Цель. Исследование поведения эритроцитов в микропотоке при обработке фармакологическими препаратами таксанов.

Материалы и методы. RBC получали из крови здоровых доноров (Протокол ИЭФБ РАН, 1–04, от 7.04.2022). RBCs инкубировали с терапевтическими концентрациями паклитаксела и доцетаксела, 3 ч, 37 °С. Морфометрию оценивали по изображениям конфокальной микроскопии (Leica Microsystems, Германия). Осмотический тест (OFT) использовали как показатель нарушения деформируемости (лазерная дифракция, анализатор частиц Lasca-ТМ, Биомедсистем, Россия). Воздействие препаратов на цитологию RBC оценивали по нарушению липидной асимметрии (AnnexinV-FITC), активности внутриклеточных эстераз (Calcein-AM) и образованию активных форм кислорода (АФК, DCF-DA) методом проточной цитометрии (CytoFLEX, ВС). Для исследования RBC в потоке были разработаны микрофлюидные устройства с системой из 16 микроканалов размером 2,5×8×200 мкм, соответствующих размерам эритроцитов. Значения скорости получали после обработки видеофайлов, запись проводили на скоростную камеру XIMEA MC023MG-SY, 400 fps, через светодиодный микроскоп Leica DM4000B. Видеофайлы обработаны в MATLAB (The MathWorks). Различие между группами определяли по t-критерию Стьюдента, $p < 0.05$ принят как значимый.

Результаты. Оба препарата таксанов вызывали нарушение объемной регуляции (повышение MCV), нарушение морфологии (стоматоцитоз II-IV), снижение активности внутриклеточных эстераз и экстернализации фосфатидилсерина. OFT выявил нарушения цитоскелета RBCs, обусловленные фармкомпозицией препаратов – усиление хрупкости за счет растворителя и усиление ригидности за счет самого таксана. При относительно низком уровне образования АФК, отмечен повышенный уровень спонтанного гемолиза. Таким образом, действие паклитаксела и доцетаксела индуцировали смешанный тип повреждения RBCs (апоптоз и некроз). Видеофайлы содержали запись движения более 8000 RBCs для каждого препарата, что позволило соотнести выявленные цитологические нарушения с биофизическими параметрами субпопуляций клеток. Методом микрофлюидного анализа впервые показано, что даже непродолжительный контакт с препаратами таксанов вызывает нарушение транзита эритроцитов по микроканалам (снижение скорости прохода и окклюзии), несущее риск закупорки микрососудов в циркуляции, с одной стороны, и недостаточное время пребывания эритроцитов вблизи эндотелиальных клеток для эффективного газообмена, с другой.

Выводы. Цитологическая перестройка эритроцитов, индуцированная терапевтическими концентрациями паклитаксела и доцетаксела вызывает нарушение скорости транзита эритроцитов в искусственных микроканалах. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 22-24-00998.

Тягушева Е.Н.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫМИ

КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

(Научные руководители – д.м.н., доц. Власова Т.И.,

к.м.н., доц. Науменко Е.И.)

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет

им. Н. П. Огарёва

Саранск, Российская Федерация

Введение. Наличие гипоксии в организме плода способствует развитию внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), которые отрицательно влияют на процессы адаптации сердечно-сосудистой системы. Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и ЭХОКГ позволяет выявить гипоксически опосредованные особенности становления электрофизиологических показателей миокарда в неонатальном периоде, нарушения реполяризации, вегетативного дисбаланса у недоношенных детей.

Цель. Выявить изменения на ЭКГ и ЭХОКГ у недоношенных новорожденных с ВЖК.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 90 историй болезни недоношенных ново-рожденных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в отделении патологии недоношенных ДРКБ г. Саранска за 2021-2022гг. Сформированы 2 группы: 1–исследуемая (n=50) недоношенных детей с ишемически-гипоксическим (ИГ) поражением ЦНС и с ВЖК и 2-сравнения (n=40) недоношенных детей с ИГ без ВЖК. Средний вес детей с ВЖК 1832,4±89,04 г, без ВЖК 2108±103,14 г. Инструментальные методы исследования: ЭКГ, ЭХОКГ, статистический.

Результаты. По нашим данным средние значения ЧСС не превышали возрастную норму и практически не отличались у новорожденных обеих групп (ЧСС 138,78±2,1 и 139,9±1,89, p=0,6927). Учитывая влияние ишемии/гипоксии на миокард у недоношенных детей, мы проанализировали данные ЭКГ. Установлено, что у 5% детей с ВЖК вследствие глубокого гипоксического угнетения пейсмекерной активности синусового узла и незрелости центральных механизмов регуляции сердечного ритма, выявлена синусовая брадикардия с ЧСС ниже 2 перцентиля в среднем 86,9±3,76 уд/мин. Длительность интервалов P (0,065±0,0033, p<0,005), PQ (0,0989±0,001, p>0,05) у детей I группы больше, чем у детей II группы, хотя и не превышает нормальные значения, а длительность интервала QRS немного меньше у детей с ВЖК, чем у детей без ВЖК. Длительность электрической систолы-QT 0,263±0,0037 и QTc 409,68±5,53 в I группе больше, чем во II группе 0,254±0,0043 и QTc 395,8±7,08 (p<0,05). У 2 детей с ВЖК QTc превысил норму и достиг 485 мсек, у большинства детей сегмент ST находился на изоэлектрической линии. Элевация сегмента ST отмечалась у 22,3% детей I группы (p<0,05). Изоэлектричный зубец

T регистрировался чаще у детей 1-й группы (31,4%), чем у детей группы сравнения (12,9%, $p < 0,05$).

По результатам ЭХОКГ размеры всех полостей соответствовали возрастным нормам в обеих группах. Однако, у новорожденных с ВЖК средняя сократительная способность миокарда ниже ($58,2 \pm 1,23$), чем у детей без ВЖК ($67,6 \pm 1,27$, $p = 0,00000$), так же и $\Delta S(\%)$ $31,7 \pm 6,68$ и $36,1 \pm 0,24$ ($p = 0,00000$). Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ регистрировалось у 34,3% детей исследуемой группы, тогда как в группе сравнения только у 10% ($p < 0,05$). Основным проявлением было преобладание кровотока предсердного наполнения ($E/A < 1$). У 17 (70,8%) детей 1-й группы отмечалась диастолическая дисфункция ПЖ ($p < 0,01$), реже – у 29,2% детей – диастолическая дисфункция обоих желудочков. ОАП и ООО встречается в большинстве случаев у детей 1 группы, что можно объяснить более глубокой степенью недоношенности.

Выводы. Незрелость в сочетании с перенесенными гипоксическими нарушениями ограничивает компенсаторные возможности становления гемодинамики у недоношенных детей, а наличие ВЖК усугубляет эти процессы.

Фокин А.Н., Протопопов В.А., Ширяев Г.О., Хайруллина Л.И.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И СФИНГОЛИПИДНОГО СИГНАЛЛИНГА НА РАННИХ ЭТАПАХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Брындина И.Г.)

Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Российская Федерация

Введение. Известно, что атрофия скелетных мышц от бездействия может сопровождаться повышением активных форм кислорода (ROS) с одной стороны, и увеличением уровня церамида (Cer) посредством активации кислой сфингомиелиназы (ASM) с другой (Брындина И.Г. и др., 2014-2021). Различные исследования показали, что ROS могут активировать ASM, увеличивая образование церамида (S. Castillo et al., 2007), и, напротив активация ASM с последующим увеличением церамида приводит усилению генерации ROS (P. Li et al., 2013). Однако взаимосвязь и первопричина данных процессов при функциональной разгрузке остается неизученной.

Цель. Изучение уровня Cer, кислой (ASM) и нейтральной (NSM) сфингомиелиназ, активных форм кислорода (ROS), прооксидантных ферментов NOX2 и NOX4 при функциональной разгрузке в течение 4 дней на фоне применения блокатора кислой сфингомиелиназы амитриптилина и антиоксиданта N-ацетилцистеина.

Материалы и методы. Исследования проводили на белых крысах-самцах массой 250-300 г (n=6 в каждой группе). Функциональная разгрузка скелетных мышц моделировалась путем антиортостатического вывешивания (АОВ) по Ильину-Новикову в течение 4 дней. Животные были поделены на 4 группы: контроль АОВ, АОВ на фоне применения амитриптилина, АОВ на фоне введения N-ацетилцистена. После окончания разгрузки животных под общим наркозом выводили из эксперимента, извлекали камбаловидные мышцы для последующих исследований. Методом флуоресцентной микроскопии на криосрезах были изучены Cer, ASM, NSM, ROS с помощью соответствующих антител и экспериментальных наборов. Уровни NOX2 и NOX4 в мышечных гомогенатах исследованы посредством метода Western blotting. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6.0 с использованием критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни.

Результаты. Функциональная разгрузка в течение 4 дней приводила к значительному увеличению флуоресценции Cer, ASM, ROS и NOX2, уровни NSM и NOX4 оставались без изменений по сравнению с контрольной группой крыс. Применение амитриптилина на фоне АОВ приводило к достоверному уменьшению Cer, ASM, NSM, ROS и NOX4, в том числе по сравнению с контролем. В то же время на фоне введения амитриптилина наблюдалась тенденция к снижению NOX2, при этом достоверных различий не было ни в сравнении с контрольной группой, ни с группой АОВ. N-ацетилцистен на фоне 4х-дневной функциональной разгрузки эффективно уменьшал уровень NOX2 и ROS, вдобавок было обнаружено снижение иммунофлуоресценции Cer и ASM по сравнению с группой АОВ без применения препарата. Однако уровни Cer и ASM были заметно выше в сравнении с группой функциональной разгрузки на фоне применения амитриптилина. Также на фоне введения N-ацетилцистена не наблюдалось влияния в отношении маркеров NOX4 и NSM.

Выводы. 1. Функциональная разгрузка в течение 4 дней приводит к увеличению ROS и развитию оксидативного стресса, о чем свидетельствует увеличение количества ROS и прооксидантного фермента NOX2.

2. Наблюдаемое увеличение уровня Cer на фоне 4х-дневного АОВ происходит в значительной степени за счет усиления активности ASM.

3. Ингибирование ASM амитриптилином приводит к уменьшению уровня Cer, прооксидантных ферментов NOX2 и NOX4, а также количества ROS, что может свидетельствовать об участии Cer и ASM в развитии оксидативного стресса при функциональной разгрузке скелетных мышц.

4. Антиоксидант N-ацетилцистен на фоне разгрузки снижал как оксидативный стресс, так и уровни ASM и Cer, что может говорить о взаимном эффекте активации ASM и увеличения ROS по типу «порочного круга».

Фомина С.И., Оточина Н.А., Шамрова Е.А.

ОЦЕНКА МЫШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ РАБОЧИХ ГРУПП МЫШЦ У ДЕТЕЙ-ВЕЛОСПОРТСМЕНОВ

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Власова Т.И.)

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет

им. Н. П. Огарёва

Саранск, Российская Федерация

Введение. Профессиональное медицинское ведение спортсменов – фундаментальная основа достижения высоких результатов в большом спорте. Оценка функции двигательной системы с целью диагностики и контроля эффективности лечения, а также понимание причин скелетно-мышечной дисфункции становится все более важной темой в здравоохранении.

Цель. Изучить силу и усталость рабочих групп мышц у детей-велоспортсменов методами ЭМГ и ММТ.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе СШОР по велоспорту в г. Саранске с 19 сентября по 22 октября 2022 года. В исследовании приняли участие 22 ребёнка в возрасте от 12 до 18 лет. Все участники исследования были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=10) – мальчики, 2-я группа (n=12) – девочки.

Посредством учебной лаборатории по нейротехнологиям ViTronicsLab проводилась поверхностная ЭМГ m. adductor magnus, с 60% сопротивлением мышцы от возможного максимального сокращения.

Выполнено мануальное мышечное тестирование (ММТ) мышц, вовлеченных в тренировочный процесс (напрягатель широкой фасции бедра, четырехглавая мышца бедра, большая ягодичная мышца, большая приводящая мышца бедра, двухглавая мышца бедра, подвздошно-поясничная мышцы), измерение длины конечностей, оценка осанки и объема движений в поясничном отделе позвоночника.

Статистический анализ данных (Statistics 13).

Результаты. ММТ выявило, что те или иные мышечные дисфункции (снижение силы мышц, наличие миофасциальных триггерных пунктов) встречаются у 100% мальчиков и у 100% девочек. Установлено, что правосторонняя мышечная дисфункция встречается чаще.

У 80% (м.) и у 83,3% (д.) отмечается дисфункция m. tensor fasciae latae справа, а у 60% (м.) и 58,3% (д.) дисфункция данной мышцы слева. Дисфункция adductor magnus справа зарегистрирована у 90% (м.) и у 83,3% (д.), слева у 90% (м.) и у 91,7% (д.).

Таким образом, наиболее часто у детей-спортсменов, занимающихся велоспортом, отмечалось нарушение функции *m. adductor magnus* и *tensor fasciae latae*.

Оценивалась амплитуда (dY) в мВ, косвенно отражающая силу мышцы и скорость падения амплитуды, определяющая динамику усталости мышцы. В ходе проведенного исследования выяснилось, что *m. adductor magnus* у детей-велоспортсменов справа сильнее, чем слева: так, значения dY (справа составили $0,66 \pm 0,04$ у мальчиков, $0,59 \pm 0,03$ у девочек; слева значения у мальчиков составили $0,51 \pm 0,04$, у девочек $0,48 \pm 0,04$).

При оценке скорости падения амплитуды в динамике установлено, что амплитуда *m. adductor magnus* справа и слева к окончанию времени фиксации поверхностной ЭМГ существенно снижалась: в первые 20 сек амплитуда справа составляла $1,36 \pm 0,07$ у мальчиков и $1,30 \pm 0,06$ у девочек, за 60 сек исследования амплитуда снизилась до $0,29 \pm 0,08$ у (м.) и до $0,24 \pm 0,06$ у (д.). Слева амплитуды мышечного сокращения *m. adductor magnus* через 20 сек составила $1,06 \pm 0,09$ у (м.) и $0,97 \pm 0,09$ у (д.), через 60 сек $0,22 \pm 0,06$ у (м.) и $0,19 \pm 0,07$ у (д.).

Выводы. В 100% случаев у спортсменов выявлены мышечная дисфункция и формирование триггерных точек в мышцах, наиболее активно вовлеченных в тренировочную деятельность. У основной части спортсменов обнаружены триггерные пункты и слабость большого аддуктора бедра с 2-х сторон. При проведении ЭМГ установлено, что правая большая приводящая мышцы сильнее как у мальчиков, так и у девочек-велоспортсменов.

Хамидуллина А.А.¹, Ковязина И.В.^{1,2}

ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ ПРИ МОДУЛЯЦИИ МУСКАРИНОВЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ М5 ПОДТИПА В СИНАПСАХ МЫШЦ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Теплов А.Ю.¹)

¹ Казанский Государственный Медицинский Университет

² Казанский научный центр РАН

Казань, Российская Федерация

Введение. Мускариновые холинергические рецепторы М5 подтипа (М5 мХР) интересны тем, что несмотря на малую экспрессию в центральной и периферической нервной системе, они контролирует критически важные процессы. Так, известно, что с дисфункцией М5 подтипа сопряжены такие заболевания, как шизофрения, болезнь Альцгеймера и ряд других, которым сопутствуют признаки оксидативного стресса, вызывая еще более быстрое развитие снижения когнитивных процессов. Однако роль М5

мХР в нервно-мышечной передаче возбуждения до сих пор мало изучена, отчасти из-за отсутствия селективных лигандов.

Цель. Оценить параметры нервно-мышечной передачи в диафрагме мышцы в норме и в условиях модуляции мускариновых рецепторов М5 подтипа.

Материалы и методы. Исследования проводились на изолированных нервно-мышечных препаратах диафрагмальной мышцы линии BALB/c. Эксперименты проводились с помощью стандартной микроэлектродной техники. Регистрировали потенциалы концевой пластинки (ПКП), вызванные раздражением моторного нерва (частота стимуляции – 0,5 Гц) и спонтанно возникающие «миниатюрные» ПКП. При регистрации «одноквантовых» ТКП для перфузии препарата использовался физиологический раствор с близким к физиологическому (2 мМ) и пониженным (0.5 мМ) содержанием Ca^{2+} . Использовали протокол стимуляции двигательного нерва парными импульсами с периодом 14 мс и последующим периодом покоя длительностью 2 с. Для модуляции М5 мХР использовали положительный аллостерический модулятор (ПАМ) - соединение VU-0238429 (1 мкМ).

Результаты. При парной стимуляции нерва в условиях сниженного уровня Ca^{2+} интенсивность вызванной секреции на второй стимул была достоверно выше, чем на первый стимул, но различие между значениями в контроле и в присутствии ПАМ было не существенным. В присутствии ПАМ достоверно увеличивалась минимальная синаптическая задержка выделения отдельных квантов ацетилхолина. При частоте стимуляции нерва 0.5 Гц в контроле параметры распределения синаптических задержек на первый и второй стимул достоверно отличались – в ответ на второй стимул секреция ацетилхолина происходила с большими задержками. Однако в присутствии соединения VU-023842 это различие между первым и вторым стимулами было менее выраженным. Меньшая выраженность этого феномена при положительной модуляции М5 мХР может быть связана с тем, что в присутствии соединения VU-023842 секреторный процесс уже был отставленным во времени.

В условиях «физиологического» уровня Ca^{2+} потенциация М5 мХР не оказывала влияния на амплитуду миниатюрных ПКП и их частоту, а также временные параметры (время роста и постоянная времени спада). При редкой частоте стимуляции нерва (0.5 Гц) квантовый состав и длительность переднего фронта ПКП были выше, чем в контроле. При этом длительность заднего фронта ПКП (τ времени спада ПКП) в контроле и в присутствии соединения ПАМ достоверно не различались.

Выводы. Применение высокоселективных соединений к М5 мХР в электрофизиологических экспериментах позволяет исследовать синаптические процессы, регулируемые этими рецепторами, что полезно при разработке лекарственных препаратов - лигандов к М5. Изучение особенностей функционирования М5 холинорецепторов в норме и при патологических состояниях, например, в условиях повышенной продукции

свободных радикалов в периферической нервной системе является предметом дальнейшего изучения.

Черноруцкий М.В.

АУТОЛОГИЧНАЯ СЫВОРОТКА КАК ФАКТОР АДИПОГЕНЕЗА В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

(Научные руководители – д.м.н., проф. Калинин М.Н., к.б.н., доц. Белякова М.Б.)

Тверской государственный медицинский университет

Тверь, Российская Федерация

Введение. Известно, что одним из основных факторов, определяющих характер роста клеток в культуре, является сыворотка с комплексом различных биологически активных веществ, входящих в её состав. В стандартные протоколы культивирования входят различные сыворотки (бычья, эмбриональная телячья и др.), однако, при этом не учитываются возраст, пол и исходное состояние животного-донора сыворотки. Применение аутологичной сыворотки позволяет разрешить часть выдвинутых вопросов.

Цель. Выявить роль воздействия аутологичных системных сывороточных факторов на адипогенез эксплантов жировой ткани кроликов в условиях экспериментальной гиперлипидемии.

Материалы и методы. Забор материалы осуществляли с соблюдением действующих биоэтических норм и правил. Формирование экспериментальной гиперлипидемии у кроликов проводили инъекциями липидсодержащей эмульсии в течении 21 дня по 1,5 мл/кг. Забор сыворотки производили трижды: до введения липидов, на пике гиперлипидемии и спустя 1,5 месяца после окончания инъекций. Культивирование образцов жировой ткани проводили с добавлением аутологичных сывороток, собранных на разных сроках гиперлипидемии на среде DMEM с высоким содержанием глюкозы. Оценивали скорость миграции адипоцитов, их пролиферативную способность, а также возможность к накоплению липидов при адипогенной индукции.

Результаты. Самая низкая скорость миграции наблюдалась при культивировании ткани контрольных животных на экспериментальных гиперлипидных сыворотках, напротив наиболее быстрая миграция и рост отмечались на контрольных сыворотках в культуре клеток как от интактного, так и от экспериментального животного, при этом следует отметить, что скорость миграции и пролиферация клеток, полученных от кроликов с предшествующей гиперлипидемией, шла более чем в 2 раза быстрее в сравнении с контрольной группой.

При оценке липогенеза в культуре было установлено, что контрольные клетки с сывороткой, полученной после 45 дней окончания липидной нагрузки, отвечают на инсулин накоплением липидов. Клетки, полученные от животного, побывавшего в эксперименте, отвечают более выраженным накоплением липидов, чем клетки контрольных животных на контрольной сыворотке и сыворотке, собранной сразу после липидной нагрузки. Также отмечено, что адипогенез в культурах из жировой ткани экспериментальных животных при использовании нормализовавшейся после эксперимента сыворотки существенно менее выражен в сравнении с другими сыворотками.

Выводы. Обобщая результаты, можно сказать, реакция жировой ткани, которая в условиях целостного организма «побывала» в условиях гиперлипидемии меняется не только в непосредственном состоянии гиперлипидемии, но и сохраняется определенное время, по крайней мере в условиях культурального эксперимента. Ровно, как и сыворотка крови, нормализовавшаяся после гиперлипидемии, сохраняет набор системных факторов адипогенеза и сохраняет способность индуцировать его в клетках нормальной ткани в культуральных условиях.

*Чернышов Н.А., Мотлохова Е.А., Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Хасанова Р.Р.,
Есимова И.Е.*

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Воронкова О.В.)

Сибирский государственный медицинский университет

Томск, Российская Федерация

Введение. Цитокины – эндогенные регуляторы дифференцировки, пролиферации и функциональной активности иммунокомпетентных клеток – являются одними из основных маркеров воспаления как на локальном, так и на системном уровне. В клинической медицине активно обсуждается вопрос о влиянии факторов метаболического синдрома (МС) на развитие воспалительных процессов в бронхолегочной системе. Исследование концентрации иммуноцитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) позволит выявить ранние изменения дистальных отделов дыхательных путей, опосредованные метаболическими нарушениями на фоне МС даже при отсутствии выраженных морфологических и функциональных изменений в бронхолегочной системе.

Цель. Определить изменения концентрации IL-6, 10, MCP-1 и TNF- α в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у крыс в экспериментальной модели МС.

Материалы и методы. Моделирование МС выполняли на 33 крысах самцах линии Wistar, разделенных на опытную (n=18) и контрольную группы (n=15). В течение 12 недель животные опытной группы содержались на высокожировой и высокоуглеводной диете, содержащей стандартный корм (66%) с добавлением холестерина (17%), животного жира (17%), фруктозы (0,25%) и заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы. Формирование метаболических сдвигов, характерных для МС, констатировали на основании следующих критериев: увеличение массы тела и удельной массы висцеральной жировой ткани, повышение артериального давления, увеличение концентрации глюкозы в крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе в глюкозотолерантном тесте, изменение показателей липидного спектра крови (триацилглицеролемиа, гиперхолестеролемиа).

После эвтаназии у животных выделяли комплекс сердце-легкие и проводили бронхоальвеолярный лаваж открытым способом. В качестве промывающей жидкости использовали холодный физиологический раствор. Исходный объем физиологического раствора для однократного введения составил 3 мл, объем возврата – не менее 2 мл. Полученную ЖБАЛ центрифугировали. Супернатант использовали для исследования концентрации цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Bender MedSystems GmbH (Австрия). Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS Statistics 23. Межгрупповые различия сравниваемых величин считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни.

Результаты. При исследовании цитокинового профиля ЖБАЛ было выявлено повышение концентрации IL-6 и MCP-1у животных опытной группы в 1,8 и 1,7 раз соответственно по сравнению с контрольными значениями. Уровни концентрации IL-10 и TNF- α статистически значимо не различались в опытной и контрольной группах. Известно, что IL-6 и MCP-1 являются сильными индукторами воспаления в легких. IL-6 – один из ключевых провоспалительных цитокинов, который способствует эндотелиальной дисфункции, увеличивает оксидативный стресс, опосредует процессы ремоделированию бронхов. MCP-1 является хемоаттрактантом для моноцитов/макрофагов, играющих, наряду с нейтрофилами, ведущую роль в патогенезе воспалительных заболеваний бронхо-легочной системы.

Выводы. Изменения цитокинового профиля ЖБАЛ у крыс на фоне МС носят провоспалительный характер, что свидетельствует о негативном влиянии метаболических нарушений на состояние бронхолегочной системы в эксперименте.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20039, <https://rscf.ru/project/22-25-20039>, и средств Администрации Томской области.

Шалина Я. А., Гуцина К.С., Деданишвили Н.С.

АПРОБАЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ АДЕНОМИОЗА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

(Научные руководители – д.м.н., проф. Васильев А.Г., к.м.н., Брус Т.В., асс. Пюрвеев С.С.)

Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Аденомиоз — это незлокачественное заболевание матки, при котором ткань эндометрия существует внутри и прорастает в миометрий. Модели на животных позволили получить ограниченное представление о все еще неясном патогенезе аденомиоза, предоставили платформу для доклинического скрининга многих лекарств и соединений, потенциально способных к терапии и прояснили механизмы, лежащие в основе проблем с болью и фертильностью, которые возникают у многих женщин с этим заболеванием.

Цель. Изучить влияние неонатального введения антагониста рецептора эстрогена тамоксифена на формирование экспериментального аденомиоза у самок крыс.

Материалы и методы. Исследование проводилось на потомстве крыс линии Wistar (n=10), каждая клетка получала индивидуальный номер для проведения рандомизации. По результатам рандомизации были сформированы две экспериментальные группы: контрольная (n=15) и с моделью аденомиоза (n=15).

Для моделирования аденомиоза новорожденным крысятам в течение 6 дней со 2-го дня после рождения вводили перорально через капиллярную трубку блокатор рецепторов эстрогенов (тамоксифен 20 мг) из расчета 1 мг / кг. Контрольным крысам вводили физиологический раствор в аналогичном объеме.

По достижении половозрелого возраста для оценки эстрального цикла забирались влагалищные мазки на протяжении 9 дней. Далее проводили оценку болевого синдрома и общей гипералгезии. Для этого крыс помещали на плиту, разогретую до 65 °С, и засекали время, через которое крыса начинала выполнять умывательные движения. Полученное время называется латентность – чем выше латентность, тем меньше общая гипералгезия. На финальном этапе исследования проводилась синхронизация полового цикла, для проведения декапитации в стадии эструс.

Для микроскопического исследования материал (влагалище, матка и яичники) фиксировали в 10% формалине, осуществляли проводку материала и окрашивали гематоксилином и эозином. Статистическая достоверность результатов проверялась в программе GraphPad Prism 8.0.1. Статистическую значимость различий признавали при значении $p < 0,05$.

Результаты. На основании микроскопического исследования вагинальных мазков из у исследуемых животных были выявлены нарушения эстрального цикла в 80% случаев. По результатам теста с горячей плитой были выявлены достоверно значимые различия ($P < 0,05$). В группе животных с моделью аденомиоза средний уровень латентности составил $40,1 \pm 7,2$ секунды по отношению к группе контроля – $62,7 \pm 5,2$ секунд. По данным морфологического анализа выявлено, что в группе с аденомиозом эндометриальные железы отмечены у 11 крыс из 15. В исследуемых структурах тканей у животных группы контроля эндометриальных желез в миометрии не выявлено.

Выводы. В группе, получавшей тамоксифен для формирования экспериментального аденомиоза, у большинства животных отмечено появление эндометриальных желез, что свидетельствует об эффективности выбранной модели. Так же на основании микроскопического исследования мазков из влагалищ нарушения эстрального цикла составили 80%. Таким образом, тамоксифен показал высокую эффективность в экспериментальной модели создания аденомиоза, что в дальнейшем является перспективным для последующего создания модели лечения патологии.

Шиленко Л.А.^{1,2}, Карнов А.А.¹, Чепурной З.И.², Суцевских М.В.², Крылов А.А.³

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ JAK С ЦЕЛЬЮ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПУТЕМ ПОДАВЛЕНИЯ ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ

(Научный руководитель – д.м.н., проф., член-корр. РАН Галагудза М.М.)

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

³ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является одним из опаснейших осложнений тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). При ХТЭЛГ отмечается фиброзное ремоделирование сосудов малого круга кровообращения, что снижает эффективность лечения пациентов с ХТЭЛГ. Благодаря способности ингибиторов JAK (iJAK) подавлять участие янус-киназы в регуляции процессов воспаления и фиброза можно предположить эффективность iJAK в лечении пациентов с ХТЭЛГ.

Цель. Исследовать способность iJAK предотвращать развитие ХТЭЛГ в ранние сроки после ТЭЛА благодаря антифибротическим свойствам.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны крысы-самцы стока Wistar массой 235 ± 27 г. Для эмболизации ветвей легочной артерии (ЛА) и моделирования ХТЭЛГ в хвостовую вену вводились микросферы (МС) из альгината натрия, способные к частичной биодegradации. МС вводились 8 раз с интервалом в 4 дня. Все экспериментальные животные прошли тредмил-тест по прошествии 2 недель после заключительного введения МС. В результате, было выделено 5 групп:

1. Низкая доза (н/д) iJAK — крысы *per os* получали руксолитиниб в дозе $0,43 \text{ мг/кг} \times 2$ р/сут;
2. Средняя доза (ср/д) iJAK — крысы *per os* получали руксолитиниб в дозе $1,29 \text{ мг/кг} \times 2$ р/сут;
3. Высокая доза (в/д) iJAK — крысы *per os* получали руксолитиниб в дозе $2,14 \text{ мг/кг} \times 2$ р/сут;
4. Плацебо — крысы *per os* получали физиологический раствор по схожему протоколу.
5. Нативные животные.

Экспериментальные животные получали руксолитиниб в течение 4 недель, после чего были проведены: катетеризация правого желудочка сердца с манометрией, эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), гистологическое исследование микропрепаратов легких, тредмил-тест.

Результаты. По результатам катетеризации ПЖ отмечалось значимо большее среднее давление в группах плацебо и н/д iJAK ($p < 0,05$) по сравнению с нативными животными. В исследуемых группах значимых различий в уровне среднего АД в левом желудочке и сердечном выбросе выявлено не было. По данным ЭХО-КГ в группе в/д iJAK было выявлено значимое снижение фракции укорочения левого желудочка по сравнению с группой нативных животных. По результатам гистологического исследования было выявлено, что индекс гипертрофии (ИГ) стенки ЛА во всех опытных группах значимо выше по сравнению с группой нативных животных ($p < 0,01$). Стоит отметить, что в группе ср/д iJAK ИГ был значимо ниже по сравнению с группой плацебо ($p = 0,012$). По данным тредмил-теста в группе ср/д iJAK толерантность к физической нагрузке была выше по сравнению с группой в/д iJAK ($p = 0,062$).

Выводы. Благодаря подавлению фиброобразования iJAK в ср/д в ранние сроки после ТЭЛА способны уменьшить выраженность ремоделирования стенки ЛА и увеличить толерантность к физической нагрузке при экспериментальном моделировании ХТЭЛГ. Применение ингибиторов JAK является перспективным в комплексном лечении и профилактике ХТЭЛГ.

Шишканова Т. И., Рыжов А. В., Ситдикова А. В., Шутов М. В.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Власова Т.И.)

Введение. Преэклампсия (ПЭ) представляет собой одну из часто встречающихся форм гипертензивных расстройств беременности. В основе патогенетических механизмов возникновения ПЭ лежит аномальная плацентация и патологическая гиперкоагуляция, которые приводят к нарушениям микроциркуляции, что обуславливает высокий процент акушерских осложнений и перинатальных потерь.

Цель. Изучить полиморфизм генов фибриногена (G(-455) A) FGB, тромбоцитарных интегринов (T1565C) ITGB3, (C807T) ITGA2, системы ферментных антиоксидантов (супероксиддисмутаза (C47T) SOD2, каталазы (C262T) CAT, глутатион-S-трансферазы (313A>G) GSTP1) в ассоциации с нарушениями микроциркуляции при ПЭ, на основании чего определить их роль в формировании указанных нарушений.

Материалы и методы. В рамках клинического проспективного исследования на базе перинатального центра обследовано 173 пациентки, разделенных на 3 группы, в соответствии с целями исследования. В первую группу (контрольная, n=52) вошли пациентки с физиологически протекающей беременностью. Вторая группа (n=63) – беременные с умеренной ПЭ. Третья группа (n=58) – женщины с тяжелым течением ПЭ. Оценивались показатели микроциркуляции, проведено ПЦР исследование вышеуказанных генов антиоксидантной системы и системы гемостаза.

Результаты. Зафиксированы достоверно значимые изменения показателей микроциркуляции у беременных при ПЭ. Во 2 группе отмечается снижение показателя микроциркуляции, индекса эффективности микроциркуляции и нейрогенного тонуса на 11,97% ($p<0,05$), 14,78% ($p<0,05$) и 19,66% ($p<0,05$) относительно 1 группы соответственно. Было зарегистрировано статистически значимое повышение показателя шунтирования на 25,23% ($p<0,05$) во 2 группе. Более выраженные изменения зафиксированы в группе беременных с тяжелой ПЭ. Отмечается снижение показателя микроциркуляции и индекса эффективности микроциркуляции на 29,91% ($p<0,05$) и 27,83% ($p<0,05$) соответственно относительно 1 группы. О нарушении микроциркуляции свидетельствует увеличение показателя шунтирования на 72,90% ($p<0,05$) относительно 1 группы. Показатель нейрогенного тонуса был ниже 1 группы на 30,77% ($p<0,05$), показатель миогенного тонуса увеличивался на 20,45% ($p<0,05$). Наблюдается высокая частота аллелей C/C (55,5%) и C/T (44,8%) гена (C807T) ITGA2 в группе 2 и 3 соответственно. Характерно наличие гомозиготных аллелей T/T (42,9%) и C/C (46,5%) гена ITGB3 во 2 и 3 группе соответственно. Отмечается высокая распространенность аллелей G/G (50,8%) и G/A (31,7%) гена фибриногена FGB во 2 и 3 группе соответственно. Выявлена высокая частота экспрессии гомозиготных аллелей C/C гена

супероксиддисмутазы SOD2 (44,4% и 51,7%) при умеренной и тяжелой преэклампсии соответственно. Зафиксирована высокая частота полиморфных маркеров С/Т гена каталазы САТ, как в группе женщин с умеренной ПЭ (50,8%), так и при тяжелом течении – 43,1%.

В группе женщин с ПЭ были характерны гетерозиготные (А/ G) аллельные маркеры глутатион-S-трансферазы GSTP1: 44,4% во 2 группе, и 58,6% - в 3 группе.

Выводы. Для беременности, осложненной ПЭ, обнаружены выраженные изменения микроциркуляции, причем тяжелое течение ПЭ ассоциировано с более значимыми изменениями показателей микроциркуляции. При ПЭ регистрировалось повышение экспрессии патологических аллелей генов антиоксидантной системы и системы гемостаза. При утяжелении патологии в выборках пациенток отмечается высокая распространенность патологических аллелей исследуемых генов.

Шукуров Ф.А., Абдуллозода Ф.А., Вахобова Б.А., Марипов Х.Ш.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЁРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Табаров М.С.)

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино

Душанбе, Таджикистан

Введение. В последние годы в Таджикистане происходит прогрессирующий рост ишемической болезни сердца (ИБС), приводящей к утрате работоспособности и смертности среди лиц трудоспособного возраста, что определяет социально-экономическую важность данной патологии. Главным патогенетическим фактором всех форм ИБС является атеросклероз коронарных артерий. Фундаментальная теория механизма развития атеросклероза признанная в настоящее время, предполагает, что на стадии инициации атерогенеза имеет место первичное разрушение эндотелиоцитов под действием разного рода факторов риска, приводящие к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). За последние десятилетия расширились представления о факторах риска ИБС и, кроме хорошо известных причин, в настоящее время одним из возможных предикторов ИБС считается гипергомоцистеинемия. Однако, остаются недостаточно изученными региональные особенности взаимосвязи циркулирующих маркёров ЭД - дэсквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) с содержанием гомоцистеина в плазме крови.

Цель. Выявить корреляционную взаимосвязь между уровнем ДЭК и содержанием гомоцистеина плазмы крови у больных со стабильными формами ИБС до лечения.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели, было обследовано 30 пациентов в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст $62,4 \pm 2,5$), которые разделили на II группы: I группа, пациенты со стабильной стенокардии II функционального класса ($n=18$) и II группа, пациенты со стабильной стенокардии III функционального класса ($n=12$). Дисфункцию эндотелиоцитов определяли путем подсчета десквамированных эндотелиальных клеток по методу Hladovec J. (1978) в модификации Петрищева Н.Н. с соавт. (2001), основанного на выделение ДЭК вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением с помощью аденозиндифосфата и по уровню гомоцистеина в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Обследование больных проводилось в первые дни их обращения в клинику.

Результаты показали, что у пациентов с ИБС количество ДЭК до лечения составило в среднем $10,66 \pm 3,14 \times 10^4/\text{л}$ ($p < 0,01$), из них у пациентов I группы – $10,11 \pm 2,76 \times 10^4/\text{л}$, у пациентов II группы – $11,5 \pm 3,58 \times 10^4/\text{л}$. Концентрация гомоцистеина до лечения составила в среднем $25,58 \pm 9,4$ мкмоль/л ($p > 0,05$), из них у пациентов I группы – $24,74 \pm 8,6$ мкмоль/л, у пациентов II группы – $26,85 \pm 10,2$ мкмоль/л. Как видно из представленных данных, в обеих группах наблюдается умеренная степень эндотелиоцитозии и гипергомоцистеинемии, однако содержание и концентрация этих двух предикторов ЭД выше у больных II группы, в отличие от I группы. Возрастание показателей ДЭК и гомоцистеина от нормы ($2-5 \times 10^4/\text{л}$ и $5-15$ мкмоль/л, соответственно) может быть, связано с повреждением эндотелия сосудов, в том числе коронарных, ускоренным истощением биологически активных продуктов эндотелиоцитов, что указывает на развитие дисфункцию эндотелия.

Выводы. 1. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ДЭК и содержанием гомоцистеина в плазме крови у пациентов со стабильной стенокардии II- III функциональных классов. 2. Выявлена зависимость между показателями ЭД в плазме крови и степенью тяжести функционального класса стабильной стенокардии, что может свидетельствовать о более тяжелом течении ИБС при увеличенной концентрации данных маркёров.

Щербинина А.Е., Капустина А.А., Валеева Л.Л.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛОМА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

(Научный руководитель – д.м.н., в.н.с. Петелина Т.И.)

Тюменский кардиологический научный центр

Тюмень

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

Томск, Российская Федерация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации в развитых странах мира. Значительный интерес в последнее время сосредоточен на изучении роли микробиоты кишечника (МК) как фактора риска развития и прогрессирования ССЗ.

Цель. Сравнительная оценка параметров метаболома микробиоты кишечника и их взаимосвязь с поражением органов мишеней у больных АГ.

Материалы и методы. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Обследован 131 пациент. Для исследования выделены 3 группы. 1 группа контрольная, пациенты без АГ (n=34), 2 группа – пациенты с АГ (n= 49), 3 группа – пациенты с АГ и абдоминальным ожирением (n=58). Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту. Пациенты в группах 1 и 2 сопоставимы по степени артериального давления (АД). В 3 группе у пациентов значимо повышен индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,001$), по сравнению с 1 и 2 группами. Зарегистрировано ожирение 1-3 степени. Обследование включало анкетирование по вопросам фактического питания, суточное мониторирование АД (с измерением, суточного, дневного и ночного параметров систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельности АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС); исследование эластических свойств сосудистой стенки - скорости пульсовой волны СПВ и эндотелиальной дисфункции ЭД (Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония и Endo-Pat, Израиль), ЭХОКГ(гипертрофия левого желудочка). Из лабораторных параметров: общий анализ крови, липидный профиль (ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП, Триглицериды), маркеры воспаления (высокочувствительный СРБ, гомоцистеин, интерлейкин 1 β и 6, GDF-15); уровни ферментов печени, мочевая кислота; мультиплексная панель гормонов - лептин, адипонектин, резистин, С-пептид; параметры метаболитов микробиоты: триметиламин (ТМА), триметиламиноксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты в копрофильtrate (КЦЖК) с учетом уровня ацетатов, пропионатов, бутиратов, интестицальный FABP – белок проницаемости кишечной стенки.

Результаты. Согласно опросу суточное употребление клетчатки во 2 и 3 группе пациентов оказалось ниже референсных значений. Установлено превышение потребления простых углеводов больше в 3 группе. В 3 группе зарегистрировано значимое превышение САД и ДАД за сутки, днем и ночью, вариабельности ДАД и ЧСС ночью, повышение ЧСС ночью. Показатели СПВ и ЭД были значимо выше в 3 группе по сравнению с контрольными группами. Лабораторное исследование зарегистрировало значимое повышение уровня лейкоцитов, гемоглобина, печеночных проб, мочевой кислоты, уровня ХС ЛПНП, триглицеридов, С пептида, резистина, вч-СРБ, ИЛ-1в, 6, ТМАО, FABP, снижение КЦЖК, по сравнению с 1 и 2 группой пациентов. Зарегистрированы корреляции

ВДАД с ТМАО, СПВ с КЦЖК, вч СРБ, инсулином, лептином, резистином. Корреляции параметров ЭХО КГ с GDF15.

Выводы. Раннее выявление нарушений метаболизма микробиоты кишечника, сопровождающееся признаками неспецифического воспалительного процесса на фоне более выраженного нарушения органов мишеней (СПР, ЭД, гипертрофия левого желудочка) у пациентов с АГ и абдоминальным ожирением, требует проведение своевременных профилактических и лечебных мероприятий и позволяет разработать дополнительные инструменты для управления рисками развития и прогрессирования ССЗ.

Эль Амгари Х., Солиман С., Полякова Л.С., Яковлева А.А., Новикова Т.

ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИРОВАНИЯ КОНЕЧНОСТИ НА КАПИЛЛЯРНЫЙ КРОВОТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С МОДЕЛИРОВАНИЕМ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(Научный руководитель – к.м.н. Колтакова М. Э.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Ишемический инсульт является одной из основных причин смерти в мире, а также причиной инвалидизации взрослого населения. Известно системное действие ишемии головного мозга на капиллярный кровоток. Одним из механизмов ограничения нарушений микроциркуляции при ишемии мозга является дистантное кондиционирование (ДК). Экспрессия молекул эндотелия является одними из механизмов регуляции коллатерального кровотока, сопровождающееся повышением толерантности нервной ткани к ишемическому повреждению. Мы предполагаем, что ДК может влиять на функциональное восстановление (капиллярный кровоток) через экспрессию молекулы синдекана-1.

Цель. Оценить изменение капиллярного кровотока и содержание синдекана-1 в плазме при ишемии и в ранний постишемический период в эксперименте с применением протокола дистантного посткондиционирования.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на самцах крыс линии Wistar (n= 87) массой 250 ± 50 г. Фокальную ишемию моделировали по J. Koizumi (1986) под общей анестезией (Zoletil 100 и Xylazine 2%) при помощи эндоваскулярной окклюзии левой средней мозговой артерии (СМАО). Продолжительность нарушения кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии составляла 30 мин, а время реперфузии – 48 ч. ДК выполнялось после ишемии путем трехкратного пережатия правой а. femoralis. Эпизоды кратковременного пережатия составляли 10 минут и выполнялись

через каждые 15 минут в течение первых суток после операции. Все животные были разделены на 4 группы: интактные, ложноперированные (ЛО), животные с 30-минутной СМАо, животные с 30 минутной СМАо + ДК. Линейная скорость кровотока (V_{as} , см/сек) измерялась в капиллярах кожи вентральной поверхности левой задней конечности с помощью ультразвукового доплера (Миникакс, Россия). После эвтаназии под анестезией (Zoletil 100 и Xylazine 2%) выполняли забор плазмы крови для иммуноферментного анализа с последующим определением содержания синдекана-1 (ELISA, RayBiotech, США). Сравнение данных зависимых выборок проводили при помощи критерия знаков и критерия Вилкоксона, а независимых выборок осуществляли при помощи U-критерия Манна-Уитни. Различия оценивались как статистически значимые при * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Результаты. Перед выведением, через 48 часов после оперативного вмешательства линейная скорость кровотока в группе 30-минутной СМАо не восстанавливалась ($0,239 \pm 0,019^*$, $p < 0.05$) и была ниже таковой по сравнению с ЛО ($0,336 \pm 0,018$) на 28%. Тогда как линейная скорость кровотока перед выведением в группах ЛО и 30-минутной СМАо+ ДК ($0,302 \pm 0,017$) статистически не различалась. Иммуноферментный анализ показал, что содержание синдекана-1 в образцах плазмы животных 30-минутной СМАо было выше на 30% ($p < 0.05$) по сравнению с ЛО животными ($41.4^* \pm 1.3$ нг/мл и 31.9 ± 1.1 нг/мл соответственно). При этом содержание синдекана-1 в плазме в группе 30-минутной СМАо+ДК было выше на 112% ($p < 0,01$), чем у ЛО животных ($67.8^{**} \pm 5,8$ нг/мл и 31.9 ± 1.1 нг/мл соответственно).

Выводы. Ишемия головного мозга вызывает системные нарушения микроциркуляции, сопровождающиеся повышением тромбогенного потенциала сосудистой стенки. Синдекан-1 входит в состав гликокаликса эндотелия капиллярного русла и участвует в механизме компенсаторных реакций, направленных на увеличение коллатерального кровотока в области ишемического повреждения. После эпизода 30-минутной ишемии дистантное ишемическое кондиционирование через 48 часов сопровождается увеличением содержания синдекана-1 в плазме крови и нивелирует снижение линейной скорости кровотока в коже ипсилатеральной задней конечности.

СЕКЦИЯ «ФИЗИОЛОГИЯ»

Ажикина О.Ю.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ КОНСЕРВАЦИИ *Chlorella Vulgaris*

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Карпенко Л.Ю.)

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящий момент, микроводоросль *Chlorella Vulgaris* является одним из наиболее изученных представителей класса зеленых водорослей на планете. Ввиду ее уникальных свойств, *Chl. vulgaris* находит свое место в различных сферах: в роли естественного гидробионта, подкормки для сельскохозяйственных животных, компонента биотоплива. С каждым годом ведутся новые исследования расширяющие потенциал использования микроводоросли. Однако, ввиду активного расширения областей применения *Chl. Vulgaris*, возникают вопросы о способах приготовления и хранения штаммов одноклеточных микроводорослей.

Цель. Основная задача данной работы заключалась в оценке различных типов консервирования хлореллы путем изучения оптической плотности образцов до и после консервации.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе кафедры биохимии и физиологии Санкт-Петербургского университета ветеринарной медицины в течение 3 месяцев. В качестве опытного образца использовалась культура *Chlorella vulgaris*,

выращиваемая на среде Тамия. По завершении культивирования культуру разделили на несколько образцов равного объема (50 мл) и подвергли центрифугированию при 3000 об./мин. Для консервации, исследуемую пробу №1 обрабатывали в жидкой фазе при $t=98-100^{\circ}\text{C}$ в течение 2-3 ч при периодическом перемешивании. Проба №2 была обработана путем замораживания фильтрата в морозильной камере ($t=-14^{\circ}\text{C}$). В качестве контрольного образца использовался центрифугат третьей пробы, к которому была добавлена дистиллированная вода в объеме 30 мл. Данный образец не подвергался термической и химической обработкам и в течение 3 месяцев и хранился при температуре $2-3^{\circ}\text{C}$ с аэрацией культуры раз в три дня.

Для определения концентрации *Chl. vulgaris* применялись прямой подсчет клеток в камере Горяева, а так же оценка оптической плотности с применением фотометра КФК-3. Для определения последний был выставлен светофильтр длинной волны 560 Нм, а так же использовались кюветы 10,050 мм. Определение концентрации и подсчет клеток проводился по завершению культивирования штамма (№0), а так же спустя 3 месяца после процедуры консервации проб №1 и №2. Для перевода в жидкое состояние консервируемых проб, проводилось добавление 30 мл дистиллированной воды к каждому образцу.

Результаты. Концентрация биомассы хлореллы на среде Тамия до консервирования, составляла $5,6 \cdot 10^6$ кл/мл, образцы №1 и №2 показали следующую концентрацию: $3,9 \cdot 10^6$ кл/мл, и $4,7 \cdot 10^6$ кл/мл, в тоже время в контрольной пробе насчитывалось $1,3 \cdot 10^6$ кл/мл. Оптическая плотность штамма (№0) по окончании периода выращивания составила $D=0,811 \pm 0,02$; после обработки высокими температурами №1 $D=0,157 \pm 0,13$, и в результате замораживания оптическая плотность пробы №2 $D=0,363 \pm 0,05$. Результат измерения оптической плотности контрольного образца №3, показал наибольший результат $D=2,306 \pm 0,03$. Однако ввиду низкой концентрации микроводоросли в 1 мл, которое было подсчитано в камере Горяева, можно предположить, что высокая плотность обусловлена гибелью большего количества клеток с одновременным выходом хлоропластов в жидкую среду, что и дало интенсивное грязно-зеленое окрашивание пробы к третьему месяцу исследования.

Выводы. В работе были рассмотрены различные методики консервации *Chl. Vulgaris*, с оценкой эффективности каждого из них по сравнению со свежим образцом, а также пробой, которая не подвергалась дополнительным обработкам в течение 3 месяцев. Таким образом, анализируя полученные результаты можно предположить, что метод замораживания является более эффективным по сравнению с воздействием высоких температур.

Алистратова Ф.И.

ВЛИЯНИЕ МОДЕЛИРУЕМЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Карпенко Л.Ю.)

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В ряде научных работ была показана высокая эффективность использования гипобарической гипоксии для коррекции пограничных функциональных состояний, повышения устойчивости организма к неблагоприятным факторам, лечения и профилактики ряда заболеваний и пр.

Цель. Изучение морфофизиологических характеристик (изменения живой массы животных и расчет среднесуточного прироста живой массы) и параметров крови, у крыс в условиях моделируемой гипоксии.

Материалы и методы. Крысы были разделены на две группы, (n=10). Животные находились в стандартных условиях вивария на полном пищевом рационе, соответствующем суточным нормативам питания для данного вида животных, при стандартном суточном свето-темновом цикле. Группа 1 – контроль- интактные животные; Группы 2 – опыт, крысы подвергались ежедневным часовым тренировкам гипоксией, посредством погружения в специальную гипобарокамеру пониженного барометрического давления, с параметрами (разрежение –0,306 кг/см², с контролем газового состава O₂ и CO₂) продолжительностью 1 час, ежедневно, на протяжении 21 дня. Процессы роста и развития организма у крыс оценивали в первый день эксперимента. Затем дважды, с периодичностью в 7 суток, было проведено повторное взвешивание с фиксацией изменения живой массы животных и расчета среднесуточного прироста. Одновременно проводили исследование гематологических показателей. Сопоставление морфофизиологических данных и гематологических показателей с помощью стандартных статистических методов анализа.

Результаты. Проведение взвешивания крыс в начале эксперимента позволило подтвердить, возможность использования гипоксии как фактора, стимулирующего интенсификацию механизмов прироста биомассы, по показателям среднесуточной массы тела в группе опыта 246,1±13,16 грамм. Отмечено, что через семидневный промежуток применения гипоксии, в группе опыт наблюдали увеличение изучаемого параметра на 1,94 %, на 14 сутки на 1,8 %, на 21 сутки на 2,5 %, по отношению к исходному значению, (p ≤ 0,05). По завершении эксперимента у крыс группы опыт, повышался параметр (прирост живой массы) по отношению к интактной группе на 7,38 г, (p ≤ 0, 05), Данное наблюдение подтверждает положительное действие от применения моделируемых тренировок гипоксией. В ходе эксперимента было проведено изучение основных параметров крови, было показано, что содержание эритроцитов, у крыс в группе опыт, составило 8,15±0,13*10¹²/л, что превышает этот показатель, у крыс интактной группы на 11 %, (p ≤ 0,05).

Выводы. Применение равного по составу рациона у исследуемых крыс во всех экспериментальных группах, был отмечен положительный эффект только в группе опыта, с повышением гематологических параметров: содержание эритроцитов до $8,02 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/\text{л}$, по отношению к контрольным значениям, $p \leq 0,05$. Применение моделируемого воздействия способствовало достоверному увеличению изучаемого параметра, массы тела, по отношению к контрольной группе на 29 и 10, и 15 % по сравнению с контролем, $p \leq 0,05$, на 7-ые, 14-ые, и 21-ые сутки.

Анфимова П.А.¹

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ mTOR В ЯДРАХ МЕДИОБАЗАЛЬНОЙ ГРУППЫ ГИПОТАЛАМУСА

(Научный руководитель – д.м.н, проф. Маслюков П.М.)

¹Ярославский государственный медицинский университет
Ярославль, Российская Федерация

Введение. Одной из возможных причин старения является дисфункция гипоталамуса, в частности возрастное повышение порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам. При старении в медиобазальной группе ядер, в частности в аркуатном (ARN), вентролатеральном (VMN) и дорсомедиальном (DMN) ядрах у старых крыс наблюдаются морфологические, нейрохимические и функциональные изменения нейронов ядер. Мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) участвует в регуляции различных клеточных процессов, включая клеточный рост, выживание клеток и аутофагию. mTOR может быть представлена двумя различными белковыми комплексами: mTOR комплекс 1 (mTORC1) и mTOR комплекс 2 (mTORC2), каждый из которых содержит различные белковые компоненты и фосфорилирует разные субстраты. Тем не менее, данных об изменении экспрессии mTOR, а также mTORC2 при старении в литературе нет.

Цель. Целью исследования являлось определение экспрессии mTOR- и RICTOR-иммунореактивных (ИР) нейронов, а также колокализации mTOR с RICTOR в медиобазальной области гипоталамуса крыс при старении.

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах линии Wistar в возрасте 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и 24 месяца после рождения. Исследование проводилось с помощью иммуногистохимического метода и метода вестерн-блоттинга. С целью выявления нейронов, содержащих mTOR и RICTOR, применялось двойное мечение антителами. Также была проведена статистическая обработка данных при помощи программы Sigma Plot 12.0.

Результаты. mTOR-ИР нейроны обнаруживались во всех исследованных возрастных группах в ARN, DMN и VMN. В ходе возрастного развития процент mTOR-

содержащих нейронов достоверно увеличивался в ARN в течение первого года жизни ($p < 0.05$), и далее не изменялся у старых животных ($p > 0.05$). В VMN и DMN наибольший процент mTOR-ИР нейронов отмечен у крыс в возрасте 6 месяцев. RICTOR-ИР нейроны выявлялись ARN и VMN, но отсутствовали в DMN. Наибольший процент RICTOR-ИР нейронов отмечен в VMN 6 месячных крыс. У 12-месячных и старых 24-месячных животных процент RICTOR-ИР нейронов снижается. В ARN процент нейронов, колокализирующих mTOR и RICTOR был максимален у 3-месячных крыс, далее достоверно снижался в онтогенезе и был минимален у старых 24-месячных животных ($p < 0.05$). В VMN процент mTOR/RICTOR-ИР нейронов возрастал с 3 месяцев, достигая максимума у 6-месячных крыс ($p < 0.05$), а далее снижался у 12-месячных животных без достоверных отличий от старых крыс ($p > 0.05$). По данным вестерн-блоттинга, у старых крыс экспрессия mTOR увеличивалась в ARN и снижалась в VMN, что подтверждает результаты иммуногистохимических исследований.

Выводы. При старении происходят изменения экспрессии mTOR сигнального пути, в том числе компонентов mTORC1 и mTORC2 главным образом в аркуатном ядре гипоталамуса. Учитывая, что старение сопровождается метаболическим синдромом, можно предположить участие нейронов гипоталамуса, прежде всего ARN в этом процессе, что сопровождается повышением экспрессии mTORC1 и снижением экспрессии mTORC2 и RICTOR. Избирательное влияние на эти сигнальные пути может быть использовано для разработки средств, увеличивающих продолжительность жизни. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 19-15-00039).

Балыкина А. М. ^{1,2}

АГЛИКОНЫ ФЛАВОНОИДОВ ОБЛАДАЮТ ПРОТИВОТРОМБОЗНЫМ ЭФФЕКТОМ

(Научный руководитель – д.б.н., г.н.с. Гамбарян С.П.)

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Антитромбоцитарная терапия широко применяется среди пациентов кардиологического профиля. В связи с тем, что препараты имеют узкое терапевтическое окно, поиск более совершенных лекарственных средств остается актуальным. Перспективным направлением является изучение агликонов флавоноидов, которые имеют низкую токсичность и множество фармакологических свойств. Выявление антитромбоцитарного эффекта у данных веществ позволит разработать более безопасную терапию для лечения тромбозов. Для исследования были выбраны агликоны, влияние которых на активацию тромбоцитов не изучено.

Цель. Изучение молекулярных механизмов антитромбоцитарного эффекта ряда агликонов флавоноидов: лютеолин, кверцетин, эриодиктиол, мирицетин.

Материалы и методы. Используемые в работе реактивы: лютеолин, кверцетин, эриодиктиол, мирицетин; SQ22536, ODQ, форсколин, SNP (sodium nitroprusside), моноклональные фосфо-VASPser239 и фосфо-VASPser157 антитела, антитела к актину, конъюгированные с пероксидазой хрена anti-mouse и anti-rabbit IgG вторичные антитела. Исследование проводилось на тромбоцитах здоровых доноров в концентрации 3×10^8 /мл. Пробы инкубировались с исследуемыми веществами в течение указанного времени при 37°C. Затем добавляли лизирующий буфер, содержащий додецил сульфат натрия (SDS) и меркаптоэтанол (10%), и инкубировали пробы при 95°C в течение 5 мин. Белки были разделены при помощи электрофореза в SDS полиакриламидном геле (SDS-PAGE), затем были перенесены на нитроцеллюлозную мембрану при помощи мокрого переноса. Неспецифическое связывание блокировалось 1,5% раствором обезжиренного молока, растворенного в TBS-T (20 мМ трис(гидроксиметил)аминометана, 150 мМ NaCl, 0.1% Tween 20, pH 7.5) буфере. Затем мембраны инкубировались с первичными антителами в течение ночи при 4°C. Для визуализации сигнала были применены anti-mouse и anti-rabbit вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена.

Результаты. Основные молекулярные механизмы ингибирования тромбоцитов реализуются через системы циклических нуклеотидов cAMP и cGMP, активирующих соответствующие протеинкиназы A и G (PKA и PKG). Активность PKA и PKG была измерена по степени фосфорилирования субстратного белка VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) с помощью Western Blot анализа. Было установлено, что все исследуемые агликоны (5-100 μ M; 5-20 мин) обладают антиагрегантным эффектом. Для определения, через какую из систем циклических нуклеотидов: cAMP/PKA или cGMP/PKG реализуется антитромбоцитарный эффект, были использованы ингибиторы аденилатциклазы (AC) - SQ22536 и гуанилатциклазы (GC) - ODQ. В качестве позитивного контроля были использованы форсколин (активатор AC) и SNP (донор оксида азота). В ходе экспериментов было определено, что антитромбоцитарный эффект агликонов не связан с увеличением концентрации циклических нуклеотидов. Следовательно, ингибирование активации тромбоцитов исследуемыми веществами может быть связано с непосредственной активацией PKA или PKG. Для того чтобы установить точные механизмы воздействия данных агликонов на тромбоциты, необходимо провести дополнительные исследования.

Выводы. Исследуемые агликоны флавоноидов: лютеолин, мирицетин, кверцетин и эриодиктиол вызывают ингибирование активации тромбоцитов. Было показано, что молекулярные механизмы антиагрегантного эффекта агликонов не связаны с повышением концентрации cAMP или cGMP.

Безруков Н.А., Бобык С.З.

КАРТИРОВАНИЕ РИГИДНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК МЕТОДОМ СКАНИРУЮЩЕЙ ИОН-ПРОВОДЯЩЕЙ МИКРОСКОПИИ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Плескова С.Н.)

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
лаборатория сканирующей зондовой микроскопии
Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. Классические сканирующие зондовые методы (атомно-силовая микроскопия) обеспечивают наивысшее разрешение визуализации живых клеток, однако ограничены в возможностях сканирования поверхностью объекта. Новый метод сканирующей ион-проводящей микроскопии (СИПМ) позволяет одновременно с высокоразрешающей визуализацией поверхности клетки регистрировать ее ригидность в конкретной точке, вскрывая спрятанные под ней структуры (элементы цитоскелета, ядра клетки).

Цель. Создание топографических карт и карт ригидности выращенных монослоем эндотелиальных клеток с помощью метода сканирующей ион-проводящей микроскопии, визуализация объектов под поверхностью клетки.

Материалы и методы. В работе использовалась клеточная линия EA.hy926. Клетки культивировались в среде DMEM/F12 в CO₂ инкубаторе Portable Mini NB 203M (N-Biotek, Южная Корея) при 37 °С и содержании CO₂ 5%, высаживались на поликарбонатные мембранные матрицы Corning Transwell (Corning Inc., США) с адгезионным покрытием в концентрации 2,5×10⁵ кл/мл и инкубировались 72 часа (37 °С, 5% CO₂) в среде DMEM/F12 до формирования монослоя. Перед сканированием клетки отмывали забуференным 0,01 М HEPES раствором Хенкса с глутамином pH 7,2-7,4. В качестве зондов для сканирования использовались нанокапилляры с внутренним радиусом кончика 25–40 нм, изготовленные на лазерном пуллере P-2000 (Sutter Instruments, США) из боросиликатных заготовок диаметра 1,0 мм (внешний) и 0,58 мм (внутренний). Ионный ток измеряли с помощью усилителя MultiClamp 700 В (Molecular Devices, Великобритания). Сканирование проводили в «прыжковом» режиме со скоростью падения до 100 нм/мс при значении потенциала 200 мВ. Ригидность клеток определяли по напряжению, оказываемому нанокапилляром на клетку, в диапазоне уменьшения ионного тока от 0,5% до 2%. Для визуализации использовалось программное обеспечение ICAPPIC (ICAPPIC Ltd., Великобритания).

Результаты. Методом СИПМ были получены топографические карты и карты ригидности эндотелиальных клеток линии EA.hy926. В зависимости от выбранного режима обработки изображений для одной зоны можно визуализировать как микроструктуру поверхности клеток, так и морфологические особенности цитоскелета. Были визуализированы ядрышки эндотелиоцитов, включая находящиеся в глубине клеток, оценены их размер и ригидность. Наличие ядрышек было подтверждено с помощью

флуоресцентной микроскопии. Была построена карта ригидности (распределения модуля Юнга) для эндотелиоцитов.

Выводы. СИПМ предлагает исключительно информативный инструментарий для одновременного определения особенностей топографии и ригидности клеток. Возможность нетравмирующей точечной регистрации ригидности позволяет визуализировать объекты, находящиеся вне поля зрения при обычном сканировании поверхности. Работа выполнена в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» ННГУ им. Н.И. Лобачевского, поддержана грантом РФФ 22-14-20001.

Бельдия Е.А.^{1,2}, Кочурова А.М.¹, Титова К.В.^{1,2}, Кружаев А.Д.^{1,2}

ВЛИЯНИЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО МИОЗИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА С НА АКТИН-МИОЗИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В МИОКАРДЕ

(Научные руководители – к.б.н., с.н.с. Копылова Г.В, к.б.н., с.н.с. Щепкин Д.В.)

¹ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
Екатеринбург, Российская Федерация

² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Одним из важнейших белков мышечного саркомера является миозин-связывающий белок-С (МуВР-С), который участвует в регуляции взаимодействия миозина, составляющего толстую нить, с актином, образующим основу тонкой нити. N-концевая часть сМуВР-С взаимодействует с миозином и актином, и в её m-домене находятся сайты фосфорилирования (Ser275, Ser284 и Ser304), которые играют важную роль в регуляции актин-миозинового взаимодействия.

Цель. Исследовать влияние фосфорилирования N-концевого фрагмента сМуВР-С (C0-C2 фрагмент) на актин-миозиновое взаимодействие в миокарде желудочков.

Материалы и методы. Миозин получали из миокарда левого желудочка барана, актин – из скелетных мышц кролика. Тропониновый комплекс, тропомиозин (Трп) и фрагменты сМуВР-С из сердца человека экспрессировали в *E.coli*. В качестве фосфорилированной формы использовали псевдо-фосфорилированные C0-C2 фрагменты сМуВР-С с заменами S304D и S274D/S285D. Для исследования влияние фосфорилирования сМуВР-С на актин-миозиновое взаимодействие использовали изолированные сократительные белки в *in vitro* подвижной системе (ИПС), регулируемые тонкие нити реконструировали в проточной ячейке из флуоресцентно меченого F-актина, Трп и тропонина, что позволяет визуализировать взаимодействие сократительных белков.

Результаты. Для исследования влияния фосфорилирования сМуВР-С на актин-миозиновое взаимодействие проанализировали зависимость скорости скольжения филаментарного актина (F-актина) по миозину желудочков в ИПС от концентрации фрагментов С0-С2. Добавление фрагментов С0-С2 с псевдо-фосфорилированием дозозависимо снижало скорость скольжения F-актина. Мы определили значения концентрации фрагментов С0-С2, при которых скорость F-актина уменьшилась в два раза. Это значение составило 288.4 ± 35.9 нМ, 161.8 ± 48.9 нМ и 244.2 ± 13.4 нМ для С0-С2, S304D С0-С2 и S274D/S285D С0-С2, соответственно. Для исследования влияния фосфорилирования фрагмента С0-С2 на кальциевую регуляцию актин-миозинового взаимодействия проанализировали кальциевую зависимость скорости скольжения тонких филаментов по миозину желудочков в ИПС. Добавление фрагмента С0-С2 на 25% снижало максимальную скорость тонких филаментов и значительно уменьшало кальциевую чувствительность скорости, а псевдо-фосфорилирование вело к дальнейшему снижению скорости и уменьшению коэффициента кооперативности Хилла

Влияние фосфорилирования фрагмента С0-С2 на мостик-мостиковую кооперативность изучали, анализируя зависимость скорости скольжения тонких нитей от концентрации миозина, загружаемого в проточную ячейку. Определена концентрация миозин, c_{50} , при которой скорость тонких нитей достигает половины её максимального значения. Обнаружено, что c_{50} для тонких нитей без фрагментов составляет 60.4 ± 10.5 мкг/мл миозина, добавление фрагментов С0-С2 усиливало мостик-мостиковую кооперативность, уменьшая это значение. При обеих его концентрациях нефосфорилированный фрагмент уменьшал c_{50} на 30 мкг/мл, а его фосфорилированные формы – на 40 мкг/мл.

Выводы. Фосфорилирование N-концевого С0-С2 фрагмента сМуВР-С влияет на кальциевую регуляцию актин-миозинового взаимодействия в миокарде, усиливая мостик-мостиковую кооперативность. Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН и поддержаны грантом РФФ № 22-14-00174.

Бикмурзина А.Е., Федорова А.А.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ КЛАУДИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Марков А.Г.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Важными участниками в формировании гематоэнцефалического барьера выступают белки плотных контактов, включающие в себя в том числе трансмембранные белки семейства клаудинов. На данный момент известно, что в центральной нервной системе (ЦНС) преобладают клаудины-1, -3, -5, снижающие парацеллюлярный транспорт. Изменение уровня данных клаудинов в эндотелии сосудов головного мозга часто приводит к различным патологическим проявлениям в работе ЦНС.

Цель. Исследование изменения уровня белков плотных контактов семейства клаудинов в эндотелии кровеносных сосудов лобных долей головного мозга крыс в условиях гипобарической гипоксии.

Материалы и методы. Работа выполнена на половозрелых самцах крыс Вистар весом 200-240 г. Для моделирования условий умеренной гипобарической гипоксии животных на три часа помещали в барокамеру Tabay V-18. Условия гипоксии соответствовали подъему на высоту 3000 м или 6000 м над уровнем моря. Животные контрольной группы были помещены в барокамеру на три часа без гипоксии. Через 3 и 24 часа после изъятия крыс из барокамеры произведена декапитация с последующим выделением ткани лобных долей головного мозга. Крыс разделили на несколько групп (n=6 в каждой группе): № 1 - контрольная, № 2 - гипоксия 3000 м, декапитация через три часа, № 3 - гипоксия 3000 м, декапитация через 24 часа, № 4 - гипоксия 6000 м, декапитация через три часа, № 5 - гипоксия 6000 м, декапитация через 24 часа. Оценка уровня белков клаудина-1 и -5 осуществлялась методом Вестерн-блот анализа с антителами к данным белкам. Картину распределения указанных белков в сосудах головного мозга получали методом иммуногистохимического анализа (ИГХ) с использованием первичных антител к клаудину-1 и -5.

Результаты. Данные Вестерн-блот анализа показали снижение уровня белка клаудина-5 в группах № 2 и № 4, однако его уровень восстановился через 24 часа после воздействия гипоксии. Уровень клаудина-1 оставался без изменений. Получены ИГХ-имиджи ткани мозга, демонстрирующие стабильно одинаковый сигнал в эндотелии кровеносных сосудов контрольной и опытных групп для клаудина-1. Интенсивность сигнала для клаудина-5 визуально уменьшается в группах № 2 и № 4 в отличие от контроля и других представленных групп.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что эндотелий кровеносных сосудов лобных долей головного мозга специфично реагирует на гипобарическую гипоксию. Кратковременная гипоксия (3000 м и 6000 м, три часа) уменьшает уровень клаудина-5 в лобных долях головного мозга, в то время как уровень клаудина-1 остается неизменным. Работа поддержана грантом РФФИ 18-15-00043.

Борисова А.Ю., Зеленцова А.С., Шмигера В.С., Жунусов Н.С.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА НЕЙРОНОВ В КУЛЬТУРЕ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЫХАНИЯ

(Научные руководители – к.б.н., доц. Дейкин А.В., д.б.н., доц. Скоркина М.Ю)

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Белгород, Российская Федерация

Введение. Простыми и общепринятыми моделями для изучения функций нейронов являются эмбриональные нейрональные культуры гиппокампа. Мы описываем отличающийся воспроизводимостью результатов протокол культивирования смешанной культуры нейронов среднего мозга и коры, позволяющий проследить изменение биоэнергетики клетки в процессе формирования и развития культуры, путем измерения параметров митохондриального дыхания нейронов в культуре *in vitro*. Подход позволит проводить: преддиагностику дисфункции митохондрий на начальных этапах дифференцировки клеток и решать важную научно-практическую задачу тестирования различных фармакологических субстанций, изменяющих митохондриальную активность клетки.

Цель. Выявить различие в динамике митохондриального дыхания смешанной культуры нейронов коры головного мозга и среднего мозга мыши, используя анализатор клеточного метаболизма (АКМ) Seahorse, с возможностью прогнозирования изменения показателей в измененных условиях.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены с соблюдением требований Хельсинской декларации этических принципов (2008) и директивами Совета Европейского Сообщества по защите животных. Использовали однодневных мышей линии CD1. Первичную смешанную культуру нейронов среднего мозга и коры получали препарированием головного мозга под бинокляром Leica (ув.х10) в условиях охлаждения. Ткани трипсинизировали 0,25% трипсин-ЭДТА (Gibco, 25200056), инкубировали: 37°C, 5% в CO₂ инкубаторе (Binder, Germany), получали супернатант. Ресуспендировали осадок высокосывороточной культуральной средой. Посев – с предварительным подсчетом в планшеты (Seahorse Agilent): 4000 клеток/ 80 мкл суспензии на лунку. Через 3 часа инкубирования культуры меняли высокосывороточную среду низкосывороточной, с последующей ежедневной заменой среды на свежую порцию. Измеряли параметры базового митохондриального дыхания в АКМ Agilent (Seahorse, USA) на 2-е, 5-е, 8-е, 11-е сутки роста культуры, согласно методическим рекомендациям к прибору. После измерений рассчитывали параметры базового митохондриального дыхания OCR - скорость потребления кислорода/ мин (программный продукт Wave (Agilent, USA). Полученные результаты обрабатывали с использованием программного продукта GraphPad.

Результаты. На 5-е сутки культивирования возрастало потребление кислорода в культуре нейронов среднего мозга на 192% ($p < 0,05$), в культуре коры – на 145% ($p < 0,05$), по сравнению со 2ми сутками. На 8-е сутки дифференцировки культуры скорость потребления кислорода в культуре среднего мозга снижалась в 1,6 раза, в то время как в коре – данный показатель недостоверно превышал аналогичные значения 2-х суток. К 11-м суткам потребление кислорода возрастало: на 42% ($p < 0,05$) в культуре нейронов среднего мозга, и 115% ($p < 0,05$) в коре, по сравнению со 2ми сутками. Выявленная динамика в культуре согласуется с данными лаборатории Мухиной И.В.

Выводы. Таким образом, критическим днем в формировании нейрональной культуры с максимальным кислородным запросом являются 5-е сутки развития, связанные с формированием межнейрональных связей в культуре. Получаемая культура – является удобной моделью для изучения физиологии и патофизиологии нейронов *in vitro*. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФ, соглашение №23-24-00600.*

Бочарова А.П.

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ВОЗДУШНЫХ ГИМНАСТОК ПО ПАРАМЕТРАМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ТРЕНИРОВОЧНЫХ РЕЖИМОВ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Ведясова О.А.)

Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва
Самара, Российская Федерация

Введение. В настоящее время воздушная гимнастика является одним из востребованных спортивных направлений, представители которого участвуют в соревнованиях различного уровня. Соревнования, а также подготовка к ним предполагают увеличение тренировочной нагрузки, что приводит к росту напряжения механизмов регуляции кардиоритма и влияет на уровень адаптационных возможностей организма.

Цель. Анализ адаптационного потенциала у представительниц воздушной гимнастики по параметрам вариабельности сердечного ритма (ВСР) в межсоревновательном и предсоревновательном периодах.

Материал и методы. Обследовано 15 представительниц воздушной гимнастики в возрасте 12-15 лет. Исследование проведено с соблюдением норм биоэтики. Регистрация ВСР проводилась методом пульсоинтервалографии с помощью приборно-программного обеспечения «Пульсоксиметр ЭЛОКС 01 М». В каждый тренировочный период выбирался один день, в течение которого ВСР у спортсменок регистрировали дважды – до и после тренировки. Анализировали диагностические, статистические и спектральные параметры ВСР. Статистическая обработка результатов осуществлена в программе SigmaPlot 12.5 («SystatSoftware» Inc.).

Результаты. Установлено, что изменение параметров ВСП зависит от интенсивности тренировки, которая определяется периодом тренировочного процесса. Так, в межсоревновательный период у воздушных гимнасток после тренировки отмечался рост индекса симпатической активности (СИМ) в среднем на 35% ($p<0,05$) и индекса напряжения Баевского (ИБ) на 15% ($p<0,01$) на фоне низких значений низкочастотной составляющей спектральной мощности (LF). Такая картина, возможно, свидетельствует о незначительном смещении вегетативного баланса в сторону активации адренергических влияний и может интерпретироваться как адекватная реакция на тренировочную нагрузку. В предсоревновательный период тренировки у гимнасток были более интенсивными и продолжительными по сравнению с межсоревновательным периодом, что отражалось на параметрах ВСП. После тренировки наблюдалось увеличение значений СИМ на 70 % и спектрального показателя LF на 63% ($p<0,01$). Это сопровождалось снижением индекса активности парасимпатического отдела (ПАР) на 33 % ($p<0,05$), а также суммарного показателя вариабельности RR-интервалов (SDNN) на 23 % ($p<0,05$), что свидетельствует о значительном увеличении симпатических влияний на кардиоритм. Это подтверждается и повышением ИБ (на 55%, $p<0,01$), что также может отражать вовлечение центрального контура в регуляцию кардиоритма.

Выводы. Таким образом, у представительниц воздушной гимнастики в предсоревновательный период наблюдалось более выраженное, чем в интервале между соревнованиями, усиление симпатической активности, свидетельствующее о централизации процессов регуляции кардиоритма, в сочетании с резким повышением напряжения регуляторных механизмов на фоне снижения активности автономного контура регуляции. Данная совокупность изменений ВСП может отражать ухудшение адаптационных резервов и развитие дезадаптации (перетренированности) в связи с повышенными физическими нагрузками и высоким уровнем психоэмоционального стресса. Состояние механизмов регуляции сердечного ритма и уровень адаптационного потенциала в период между соревнованиями можно расценивать как более оптимальный по сравнению с предсоревновательным периодом.

Бурмакина М. А.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ NO-СИГНАЛОВ НА СЕРОТОНИНОВУЮ ТРАНСМИССИЮ В МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ

(Научный руководитель - д.б.н., доц. Саульская Н. Б.)

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Серотонинергическая и нитергическая нейромодуляторные системы входят в число систем, регулирующих активность медиальной префронтальной коры

(мПК). Однако, несмотря на существование морфологических предпосылок для взаимодействия этих систем в мПК, в литературе нет данных, касающихся влияния NO-сигналов на активность серотониновой системы в данной области коры.

Цель. Изучить эффекты эндогенной и экзогенной активации нитрергической передачи, а также её блокады на серотониновую трансмиссию в мПК.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах-самцах линии Спрег-Дули (n=22). Крысам под общим наркозом в мПК имплантировали диализные канюли. На следующий день после имплантации на вход канюли подключали диализный насос и начинали перфузию мПК искусственной спинномозговой жидкостью (ИСМЖ), в которую в ходе эксперимента добавляли фармакологические препараты. Животных разделили на 4 группы. Крысам группы 1 (n=8) в ИСМЖ добавляли NO-донор – диэтиламин ноноат (DEA, «Sigma», США) в концентрациях 0.1, 0.5 и 2.5 мМ (каждую концентрацию вводили по 1 ч). Крысам группы 2 (n=8) в ИСМЖ добавляли DEA в концентрации 1мМ. Крысам группы 3 (n=6) в ИСМЖ добавляли ингибитор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин (NA) в концентрации 0.5 мМ. Крысам группы 4 добавляли аргинин (R) – предшественник NO, 1мМ. Диализат собирали на протяжении всего периода экспериментов. Уровень внеклеточного серотонина в диализате регистрировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Результаты. Введение NO-донора – DEA в концентрациях 0.1, 0.5 мМ (группа 1) и 1мМ (группа 2) вызывало подъём уровня внеклеточного серотонина в мПК. При этом такой подъём был тем больше, чем выше концентрация вводимого NO-донора. Однако, введение DEA в концентрации 2.5 мМ (группа 1), напротив, приводило к снижению уровня внеклеточного серотонина в мПК. Введение в мПК ингибитора NO-синтазы – NA животным группы 3 приводило к снижению уровня внеклеточного серотонина в этой области коры, а введение предшественника NO – аргинина, напротив, увеличивало этот показатель.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что эндогенная (R, 1 мМ) и умеренная экзогенная (DEA, 0.1 мМ - 1 мМ) нитрергическая стимуляция мПК оказывают активационное влияние на серотониновую систему в этой области, а блокада нитрергической передачи в мПК (NA, 0.5 мМ) приводит к противоположному эффекту, о чём можно судить по изменениям уровня внеклеточного серотонина. Кроме того, результаты позволяют сделать вывод, что активационные эффекты нитрергических сигналов на серотониновую систему мПК имеют тоническую составляющую, поскольку устранение таких сигналов введением ингибитора NO-синтазы – NA снижает высвобождение серотонина в мПК.

Бурова Н.А.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ПЕРФЕКЦИОНИЗМА

(Научный руководитель - Громова Д.С)

Самарский государственный медицинский университет
Самара, Российская Федерация

Введение. В современном мире ежегодно нарастает уровень конкуренции во многих сферах жизни, что создаёт среду, в которой у людей нарастает уровень тревожности и формируются защитные стратегии поведения, такие как перфекционизм.

Цель. Цель нашего исследования: изучить зависимость между перфекционизмом, уровнем тревожности и риском развития нарушений пищевого поведения у молодых людей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 80 студентах очной формы обучения, проживающих на территории Самарской области. Средний возраст испытуемых — 18 лет. Оценку перфекционизма осуществляли по методу Хьюитта-Флетта. Уровень тревожности респондентов определяли с помощью стандартного опросника Спилбергера-Ханина, используя только шкалу личностной тревожности. Вероятность развития расстройств пищевого поведения оценивали с помощью теста ЕАТ-26. Коэффициент корреляции рассчитывали с помощью статистической программы SigmaStat 2.0.

Результаты. Результаты проведённого исследования показали, что 25% опрошенных молодых людей имеют высокий уровень социально предписанного перфекционизма. Более чем у половины респондентов (52,5%) также отмечен высокий уровень тревожности. Проведённый нами корреляционный анализ показал значимую взаимосвязь между перфекционизмом и уровнем тревожности. Это указывает на психофизиологические особенности функционирования мозга людей с акцентуациями личности, в том числе при перфекционизме. Также наблюдается прямая корреляция между перфекционизмом и склонностью к расстройствам пищевого поведения. Однако в исследуемой группе отмечается малый процент респондентов, имеющих повышенный риск развития пищевого поведения (2,5%). Наличие установленной корреляции в дальнейшем может использоваться в целях профилактики нарушений поведенческих программ. Интересным представляются данные, указывающие на отсутствие корреляции между уровнем тревожности и риском возникновения расстройств пищевого поведения, что требует поиска более детальных механизмов психофизиологических основ поведенческих паттернов.

Выводы. 1) У большинства молодых людей отмечается высокий уровень тревожности и склонность или наличие такой черт личности, как перфекционизм. 2) Существует прямая зависимость между уровнем перфекционизма, тревожностью и риском развития расстройств пищевого поведения. 3) Взаимосвязь между риском нарушения пищевого поведения и тревожностью не установлена.

Верещагина К.В.

ВЛИЯНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К ДВУХСПИРАЛЬНОЙ ДНК (ds-DNA) НА СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ

(Научный руководитель – к.б.н. Самодова А.В.)

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения арктики имени академика н.п. Лаверова
уральского отделения российской академии наук
Архангельск, Российская Федерация

Введение. Аутоантителообразование является физиологической реакцией до определенного момента, когда высокие концентрации аутоантител приводят к разрушению и соответственно к патологии. При этом расширение спектра повышенных концентраций аутоантител значительно увеличивает количество поражаемых систем с формированием многочисленной и разнообразной патологии, одна из которых аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Частота возникновения АИТ зависит от взаимодействия генетической предрасположенности и действия факторов окружающей среды. Известно, что неблагоприятные климатогеографические условия Севера влияют на повышение концентраций и многообразие продуктов тканевого обмена со свойствами аутоантигенов.

Цель. Установить влияние концентраций аутоантител к двухспиральной ДНК (ds-DNA) на содержание иммунокомпетентных клеток в крови у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на Севере.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись жители г. Архангельска (108 человек), обратившиеся в центр профессиональной диагностики «Биолам» с диагнозом АИТ, средний возраст $37,62 \pm 1,53$. Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы (лейкограмма с 5-компонентной дифференциацией лейкоцитов) на автоматическом гематологическом анализаторе XS-500i (Япония). Содержание фенотипов лимфоцитов изучали методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция) и методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», г.Москва).

Методом «конкурентного» иммуноферментного анализа (ИФА) изучали концентрацию антител к тиреоидной пероксидазе (антител к ТПО) с использованием тест систем компании «Orgentec» (Германия), аутоантитела к двухспиральной ДНК (ds-DNA) – набором «Bio Rad», США.

Результаты. У больных АИТ, кроме повышенных концентраций антител к тиреоидной пероксидазе ($69,44 \pm 0,77\%$), регистрируется высокая частота выявления

повышенных уровней антител к ДНК в $(51,85 \pm 0,67)$ % со средним содержанием $48,68 \pm 5,70$ Ед/мл. В дальнейшем мы разделили всех больных на две группы относительно концентрации антител к ДНК. Первая группа больных АИТ (38 человек) с содержанием антител к ДНК менее 30 Ед/мл, вторая (56 человек) - более 50 Ед/мл. Установлено, что повышение концентрации антител к ДНК у больных АИТ (с $20,68 \pm 3,93$ до $77,80 \pm 1,97$; $p < 0,001$) ассоциировано с увеличением содержания циркулирующих в крови лимфоцитов (с $2,05 \pm 0,09$ до $2,36 \pm 0,11 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,01$) преимущественно, за счет содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) (с $0,36 \pm 0,08$ до $0,47 \pm 0,06 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$), натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) (с $0,25 \pm 0,07$ до $0,36 \pm 0,08 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$) и клеток меченых к программируемой клеточной гибели (CD95+) ($0,48 \pm 0,04$ и $0,55 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,05$).

Выводы. Повышение содержания аутоантител к ds-DNA (более 50 Ед/мл) у больных АИТ, проживающих на Севере, происходит с участием реакций клеточно-опосредованной цитотоксичности лимфоцитов и программируемой клеточной гибели, что свидетельствует об участии аутоантител к ds-DNA в процессах цитотоксичности, апоптоза лимфоцитов и направлено на повышение эффективности клиренса от продуктов распада отмирающих клеток. Работа поддержана конкурсом научных проектов молодых ученых ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, посвященному Десятилетию науки и технологии в Российской Федерации "Разработка и обоснование критериев риска формирования нарушений регуляции гомеостаза по уровню и активности аутоантителообразования" (№ 122111400008-4).

Вилло В.В.

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОНТОГЕНЕЗА У КРЫС

(Научный руководитель – в.н.с., к.б.н., доц. Постникова Т. Ю.)

Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого,
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Эпилепсия — это состояние, которое определяется внезапными переходами функционального состояния мозга в патологические. При височной эпилепсии большинство эпилептических припадков возникает в гиппокампальных и парагиппокампальных структурах. Предполагается, что эпилептические приступы легче провоцируются в раннем возрасте, что обусловлено недостаточно развитыми механизмами торможения. Однако остаются неясными вопросы, в какой степени патологическая активность задаётся внутренней возбудимостью или опосредуется взаимодействиями локальных сетей между областями, и в какой период онтогенеза происходит смена основных паттернов эпилептиформной активности (ЭА).

Цель. Изучение особенностей формирования и сравнение основных электрофизиологических паттернов ЭА в гиппокампе и энторинальной коре головного мозга крыс на разных стадиях индивидуального развития.

Материалы и методы. Электрофизиологические эксперименты проведены на переживающих горизонтальных срезах мозга крыс трёх возрастных периодов: детский (P14), ювенильный (P21) и взрослый (P60). ЭА в срезе вызывали аппликацией проэпилептического раствора, содержащего хемоконвульсант 4-аминопиридин. Данная модель хорошо воспроизводит спайковую активность нейронов, наблюдаемую у пациентов с височной эпилепсией (Huberfeld et al., 2011). Регистрацию ЭА осуществляли с помощью стеклянных микроэлектродов одновременно из двух областей мозга: от поля CA1 гиппокампа и латеральной части энторинальной коры в течение одного часа. От одной крысы в эксперименте использовался 1 срез. Для обработки сигналов ЭА использовали методы спектрального анализа, в том числе Фурье анализ и вейвлет-анализ.

Результаты. Мы показали, что при действии эпилептогенного раствора ЭА в гиппокампе возникает раньше, чем в энторинальной коре у крыс всех возрастных групп. Локальные энторинальные и гиппокампальные сети демонстрируют разные паттерны ЭА, которые изменяются по мере созревания мозга крыс. Гиппокамп крыс детского возраста генерирует преимущественно иктальные события, у ювенильных крыс на начальной стадии развития ЭА наблюдаются иктальные события, а на поздней - интериктальные. У взрослых крыс основным паттерном ответа являются интериктальные разряды, а также иктальные, отраженные из других областей мозга. Нейронные сети энторинальной коры преимущественно генерируют иктальные события тонико-клонического типа у крыс всех возрастных групп. В срезах мозга взрослых крыс обнаружено увеличение как количества интериктальных событий, так и их спектральной плотности во всем диапазоне частот.

Выводы. Наши данные свидетельствуют о том, что с возрастом наблюдается 1) изменение паттернов ЭА гиппокампальной сети; 2) усиление влияния гиппокампа на энторинальную кору. Работа поддержана грантом РФФ 23-25-00143

Горбань Д.Д., Горлачова А.А.

АНАЛИЗ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ

(Научный руководитель – д.ф.н. Горбань Д.Д.)

Мелитопольский государственный университет
Мелитополь, Российская Федерация

Введение. Правильная осанка способствует рациональному использованию биомеханических свойств опорно-двигательного аппарата и нормальному функционированию организма. Поэтому, формирование правильной осанки относится к

числу основных задач физического воспитания детей, особенно в начальной школе, когда наиболее интенсивно идет морфофункциональное становление организма и формирование изгибов позвоночника. Вопрос профилактики нарушений осанки остается недостаточно изученный, что и обусловило актуальность исследования.

Цель. Целью нашего исследования было проанализировать нарушение осанки у детей.

Для достижения поставленных целей решались следующие задачи: 1. Определить уровень соматического здоровья у детей. 2. Изучить анатомо-физиологические особенности функционального состояния позвоночника школьников.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие дети 8-9 лет, посещавшие физиотерапевтический кабинет и лечебную физкультуру для коррекции осанки. Контингент обследованных в количестве 18 человек был сформирован из учащихся 3-4 классов Константиновской гимназии «Прометей» Мелитопольского района. Все обследования проводились с добровольного согласия родителей и детей в соответствии с общими нормами биоэтики. Общий уровень физического здоровья детей определяли по методике Г.Л. Апанасенко и А.С. Науменко. В основу методики были положены показатели антропометрии, а также состояние сердечно-сосудистой системы. Измерения проводились по общепринятым методикам роста, веса, жизненной ёмкости легких, кистевой динамометрии. Определение нарушения осанки проводили по методу Машкова.

Результаты. Показатели уровня здоровья детей младшего школьного возраста по экспресс-оценке уровня соматического здоровья показали, что из 18 обследованных детей 13 имели уровень здоровья низкий, 3 человек ниже среднего и у 2 школьников уровень здоровья определен как средний. Росто-весовой индекс в среднем у обследованных детей был в пределах средних физиологических величин. Жизненный индекс и индекс Робинсона соответствовали средним нормальным показателям для здоровых детей, не занимающихся спортом. Хуже были результаты при диагностике силы кисти и определении реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку, что свидетельствует о недостаточности физической нагрузки у детей. При анализе детских амбулаторных карточек, по которым определили детей с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата, было выявлено, что среди обследованных учащихся наблюдались нарушения осанки в сагиттальной плоскости: сутулость, круглая и плоская спина. Асимметричная осанка, сколиоз I степени, характеризующийся простой дугой искривления позвоночника, обнаружен у большинства детей. Это подтверждает, что в младшем школьном возрасте осанка носит неустойчивый характер. У обследованных детей с нарушением осанки у 72% имели низкий уровень здоровья, 17% - ниже среднего и только у 11% уровень физического здоровья определен как средний.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют, что среди обследованных учащихся младших классов с нарушением опорно-двигательного аппарата выявлены

нарушения осанки в сагиттальной плоскости и асимметричная осанка. Учитывая полученные результаты, необходимо во время занятий физической культурой больше внимания уделять именно симметричному развитию мышц туловища и конечностей, а также формированию правильной осанки. Развитие силы мышц туловища способствует формированию мышечного корсета, предотвращению патологических боковых искажений позвоночника, улучшить осанку, функцию внешнего дыхания, дают общеукрепляющий эффект.

Гребенкина П.В.¹, Тыщук Е.В.¹, Давыдова А.А.¹, Загайнова В.А.¹

TGF β И КЛЕТКИ ТРОФОБЛАСТА КАК РЕГУЛЯТОРЫ ФЕНОТИПА НК-КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

(Научный руководитель: к.б.н. Михайлова В.А.¹, д.б.н., доц. Соколов Д.И.¹)

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Естественные киллеры (НК-клеток), обнаруживаемые в зоне контакта мать-плод, представляют особую популяцию с отличным от НК-клеток периферической крови фенотипов. Одним из возможных индукторов этого изменения являются клетки трофобласта. Как за счет контактных, так и опосредованных цитокинами взаимодействий они могут изменять фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток. Одним из основных цитокинов, секретируемых клетками трофобласта, является TGF β , однако его роль в регуляции НК-клеток до конца не изучена.

Цель. Изучить роль TGF β в регуляции изменения фенотипа НК-клеток.

Материалы и методы. Обследована 21 здоровая женщина репродуктивного возраста во вторую фазу менструального цикла. За 24 часа до эксперимента в 96-ти луночный планшет помещали клетки линии JEG-3 по 20000 клеток в лунку в 100 мкл полной ростовой среды. Часть лунок оставляли пустыми. Через сутки к сформированному монослою помещали мононуклеары (Мн), выделенные из периферической крови при помощи центрифугирования в градиенте плотности в количестве 100000 клеток в 100 мкл полной ростовой среды с добавлением IL-2 во все лунки, формируя кокультуру, также Мн помещали в пустые лунки – монокультура. В часть лунок добавляли TGF β . Через 96 часов инкубирования с помощью проточного цитометра BD FACS Canto II оценивали экспрессию НК-клетками периферической крови цитотоксических рецепторов. Полученные данные анализировали с помощью программы “GraphPad Prism 8”, используя непараметрический критерий Вилкоксона. Статистическая значимость различий составляла $p < 0,05$.

Результаты. И при культивировании в присутствии клеток линии JEG-3, и при культивировании в присутствии только TGF β наблюдался сходный эффект: интенсивность

экспрессии фенотипического маркера CD56 NK-клетками снижался. При добавлении TGF β к кокультуре также происходило снижение интенсивности экспрессии CD56 NK-клетками. Интенсивность экспрессии рецепторов, регулирующих цитотоксичность, KIR2DS4 и KIR2DL1 не изменялась в присутствии клеток трофобласта, однако добавление TGF β к монокультуре и кокультуре вызывало снижение интенсивности экспрессии белков. Относительное количество NK-клеток, экспрессирующих активационный рецептор NKp44, также не изменялось в присутствии клеток трофобласта, но после добавления TGF β к монокультуре и кокультуре, отмечено снижение числа NKp44+ клеток.

Выводы. TGF β и клетки трофобласта оказывают сходное влияние на фенотип NK-клеток периферической крови. Кроме того, цитокин может усиливать эффект, оказываемый клетками трофобласта на NK-клетки, что может свидетельствовать о его лидирующей роли в регуляции фенотипа NK-клеток в зоне контакта мать-плод.

Дойникова Ю.А., Данилова Д.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНГАЛЯЦИЙ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА ЭНДОТЕЛИЙ КРЫС С МОДЕЛИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Дерюгина А.В.)

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. В настоящее время число пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) стремительно растет каждый год. В качестве нового терапевтического метода лечения ХСН может быть использован молекулярный водород, который обладает различными терапевтическими свойствами.

Цель. Исследовать влияние ингаляций молекулярного водорода на эндотелий крыс с моделированной хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. Исследование проводилось на (n=30) белых крысах самцах линии Wistar массой 270 \pm 20 г (SPF виварий ЦГКЛЖ ННГУ, Нижний Новгород). Моделирование ХСН производилось 3-кратным, через 48 часов, внутривентральным введением адреналина гидрохлорида 0,3 мг/кг массы тела (Маркель А.Л., 1985). Крысы были разделены на 3 группы: 1-я группа исследования (n=10) через 1 сутки после последнего введения адреналина получала ингаляции 4% H₂ по 40 минут ежедневно в течение 5 суток; 2-я группа исследования (n=10) получала ингаляции H₂ 40 минут однократно (через сутки после моделирования ХСН); 3-я группа (контроль) не получала ингаляции H₂. Изменения количества эндотелиоцитов проводили с помощью метода морфологической идентификации ЦЭК (Hladovec J., 1978; Петрищев Н.Н., 2001). Метод

основан на изоляции десквамированных эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов адреналином. Выделенные эндотелиоциты подсчитывали в счётной камере с помощью с помощью светового микроскопа после предварительной окраски клеток красителем. Уровень физиологической нормы определяли у интактных животных. Забор крови производили из подъязычной вены до и сразу после моделирования ХСН, на 1, 3, 7 и 14 сутки после моделирования ХСН.

Результаты. Согласно полученным данным количество ЦЭК в группе, получавшей ингаляции 4% молекулярного водорода по 40 мин однократно, уменьшилось по сравнению с контролем на 3, 7 и 14-е сутки. Минимальное количество ЦЭК в крови было обнаружено на 14-е сутки ($18,000 \pm 0,408$). Во 2-ой группе число ЦЭК также значительно уменьшилось на 14-е сутки исследования по сравнению с группой контроля ($10,000 \pm 2,309$). При сравнении показателей групп исследования при однократном и многократном применении ингаляций водорода было показано уменьшение количества ЦЭК в группе исследования 1, получавшей ингаляции H_2 в течение 5 дней. После ингаляций молекулярного водорода по 40 мин в группе исследования 1 и 2, число ЦЭК в 100 мкл крови значительно снизилось на 3, 7, 14-е сутки эксперимента по сравнению с контрольной группой. На 14-е сутки число ЦЭК в 100 мкл крови в группе исследования 1 составило $69,333 \pm 15,878$, в группе исследования 2 - $125,000 \pm 2,85$. При сравнении показателей групп исследования при однократном и многократном применении ингаляций водорода было показано уменьшение количества ЦЭК в 100 мкл крови в группе исследования 1. В ходе исследования «нежизнеспособных» ЦЭК в составе скоплений было обнаружено их повышение в исследуемых группах по сравнению с группой контроля. Максимальное количество скоплений наблюдалось в 1-е сутки эксперимента (группа исследования 1 = $3,600 \pm 0,600$, группа исследования 2 = $3,475 \pm 0,484$). При сравнении показателей групп исследования при однократном и многократном применении ингаляций водорода было показано увеличение «нежизнеспособных» ЦЭК в составе скоплений в группе исследования 1. Данные выражены в виде средних значений \pm S.D. * и ** $P < 0,05$, значительно отличающихся от контрольных значений.

Выводы. Ингаляции H_2 приводят к улучшению состояния эндотелия, уменьшению ЦЭК и предотвращению развития эндотелиальной дисфункции, что выражается в различных биологических действиях H_2 .

Задорина Д. Н.^{1,2}

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ И НЕПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ ОРГАНАХ КРЫС В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА

(Научный руководитель - к. б. н., доц. О. С. Арташян^{1,2})

¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина

Введение. Исследование по установлению возможной роли тучных клеток (ТК) в регуляции физиологических функций тканей в процессе онтогенеза представляет интерес. ТК обладают обширным представительством в органах с выраженным соединительнотканым компонентом, в том числе и иммунопривилегированных (щитовидная железа), имеют широкий спектр медиаторов. ТК сердца выделяют медиаторы, определяющие множественные эффекты в контроле метаболических функций и ремоделировании миокарда. Иммунопривилегированные органы не подвергаются регулировке иммунной системы, однако, в некоторых из них (строма щитовидной железы) ТК достаточно много, что может иметь особое регуляторное значение.

С возрастом в исследуемых органах происходит разрастание соединительной ткани, наряду с тенденцией к атрофии органоспецифической ткани: мышечного компонента в сердце, железистой ткани – в щитовидной железе. Предполагается выявить, как влияют изменения численности популяции ТК и их функциональной активности на вышеуказанные процессы, на состояние микроциркуляторного русла и на работу органов в целом.

Цель. Оценить динамику колебаний количества тучных клеток и их функциональной активности в иммунопривилегированном органе (щитовидная железа) и непривилегированном органе (сердце) и выявить возможную корреляцию между изменениями со стороны структуры этих органов и состоянием популяции ТК в процессе онтогенеза.

Материалы и методы. Исследование проводилось на крысах линии Wistar, самцах возрастов: 4, 10, 14 и 19 месяцев (n=5 для каждой возрастной группы). Гистологический материал фиксировали 10% раствором формалина для дальнейшей окраски толуидиновым синим (выявление протеогликанов) и гематоксилин-эозином.

Результаты. С возрастом структура сердца становится менее однородной, миофибриллы кардиомиоцитов более рыхло распределены в цитоплазме; диаметр волокон уменьшается, общее количество на единицу площади снижается; между кардиомиоцитами увеличивается прослойка соединительной ткани, размер сосудов увеличивается. В интерстиции сердца постоянно присутствуют ТК. С увеличением возраста их количество растёт (с $0,72 \pm 0,02$ в $0,01 \text{ мм}^2$ в 4 мес, до $1,44 \pm 0,01^*$ в 19 мес), происходит активация процессов дегрануляции. Оценка изменений структуры миокарда и популяции ТК в нем коррелируют. Перестройка ткани сердца может быть напрямую связана с активностью ТК, которые оказывают как регуляторное влияние на сосудистое русло, так и влияют на развитие патологий сердца. Анализ структуры щитовидной железы показал, что количество фолликулов и содержание коллоида в них остается на одном уровне; максимальная высота тироцитов и число сосудов на единицу площади – в возрасте 4 и 10

месяцев. Популяция ТК в щитовидной железе более многочисленна по сравнению с сердцем. Клеток в 0,01 мм² выявляется: в 4 мес - 11,79±0,85, в 10 мес - 14,07±0,52*(максимальное количество), в 14 мес - 9,59±0,31** и в 19 мес - 10,7±0,57** (*- достоверные отличия от группы 4 мес, ** - достоверные отличия от группы 10 мес). Дегрануляционная активность ТК не меняется в течение онтогенеза. Максимальное количество ТК в строме щитовидной железы в возрасте 4 и 10 месяцев, что может указывать на регуляторное значение ТК на процессы в железе через влияние на микроциркуляторное русло.

Выводы. На основании результатов можно сделать промежуточные выводы: степень выраженности структурно-функциональных изменений в сердце и в щитовидной железе в онтогенезе разная; вовлеченность ТК в регуляцию процессов меняется с возрастом. Выявлено схожее влияние ТК на соединительную ткань органов без иммунной привилегии и с ней через активацию сосудистой системы.

Иванова П.Н., Чалисова Н.И.

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛИПЕПТИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА РАЗВИТИЕ ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ КРЫС

(Научный руководитель - д.б.н., доц. Никитина Е. А.)

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии разработана технология выделения ряда полипептидных комплексов (ППК) из различных органов и тканей молодых животных (коры головного мозга, печени, почек, селезенки, яичников, сосудов, мышц, хрящей, поджелудочной железы). На основе ППК сделан ряд лекарственных препаратов. Нередко у пациентов обнаруживается не одно заболевание, а сочетанная патология из нескольких болезней. При этом также часто выявляются иммунные расстройства.

Цель. Целью настоящей работы было исследование влияния сочетаний ППК тимуса (Тималина) с ППК печени (Вентвил), почек (Нефропепт) и головного мозга (Кортексин) на развитие органотипической культуры соответствующих тканей крыс.

Материалы и методы. Метод органотипического культивирования тканей в данной работе позволяет оценить влияние ППК на экспланты тимуса, печени, почек, головного мозга крыс. Количество эксплантов в одной чашке 9, количество чашек 8. Органотипическое культивирование тканей способствует быстрой скрининговой оценке действия биологически активных веществ на клеточном уровне. Используя этот метод, возможно изучать влияния сочетаний ППК на ткани организма.

Результаты. Полученные результаты показывают, что все исследованные ППК увеличивали статистически достоверно индекс площади (ИП) эксплантатов соответствующих тканей крыс на 20-27%, по сравнению с контролем. При действии сочетаний двух ППК потенцирующего эффекта не было, но происходило увеличение клеточной пролиферации за счет того ППК, который и при его одиночном действии стимулировал пролиферацию.

Выводы. Полученные данные создают базу для использования при сочетанной патологии пациентов двух различных ППК, каждый из которых будет влиять на стимуляцию регенерации только соответствующей ему ткани.

Ким Е.А.^{1,2}, Никитина В.А.², Широков Е.А.², Трофимов А.Н.^{1,2}

ПРОКОГНИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СВЯЗАН С ИЗМЕНЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА И СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КРЫС

(Научный руководитель - к.б.н., доц. Арсениев Н.А.)

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

² Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Состояние кетоза (повышение уровня кетоновых тел в крови) имеет нейропротективные свойства и достигается, как правило, соблюдением кетогенной диеты (КД) с преобладанием в рационе жиров и строгим ограничением углеводов. Продолжительная КД может приводить к побочным эффектам. Потребление среднецепочечных триглицеридов (СЦТ: С8 и С10) позволяет достичь состояния умеренного кетоза на фоне обычной диеты и представляется перспективным способом коррекции когнитивных нарушений. Известно, что как КД, так и потребление СЦТ приводят к изменениям микробиотного состава кишечника, что может служить одним из факторов изменения мозговой деятельности. Стоит отметить, что ранее не проводилось исследование влияния умеренного кетоза, задаваемого курсовым введением СЦТ, на взаимосвязь показателей памяти с составом кишечной микробиоты и экспрессией генов глутаматергической системы мозга.

Цель. Изучение влияния интервального умеренного кетоза на показатели памяти, уровень экспрессии генов субъединиц глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов в коре мозга и микробиотный состав кишечника половозрелых интактных крыс.

Материалы и методы. Взрослых самцов Вистар на стандартной диете протестировали в поведенческих тестах (У-лабиринт (У-Л), открытое поле (ОП), новые предметы (НП)), затем у части забирали корм (6 ч/сут), орогастрально вводили СЦТ (2 мл/кг/сут) в течение 2 недель, а затем повторяли тесты, добавив Водный лабиринт Мориса

(ВЛМ). После финального введения СЦТ животные были умерщвлены, кровь собрана для биохимических анализов, мозг – для проведения ОТ-ПЦР. Микробиотный состав изучали методом секвенирования геномной ДНК, выделенной из кала животных. Статистическая обработка результатов: *tm*-ANOVA, *t*-тест Стьюдента и *U*-тест Манна-Уитни, $p < 0,05$.

Результаты. Введение СЦТ приводило к повышению содержания кетоновых тел в крови при неизменном уровне глюкозы и к улучшению показателей рабочей памяти в Y-Л, более выраженному угашению локомоторной активности при повторном тестировании в ОП и улучшению пространственной памяти в ВЛМ по сравнению с контрольной группой. В тесте НП животные двух групп не различались. Экспрессия генов субъединиц NMDA-рецепторов (GluN2a, GluN2b) и AMPA-рецепторов (GluA1, GluA2) была повышена в медиальной префронтальной коре животных, получавших СЦТ, что указывает на более активное протекание процессов консолидации памяти. В составе кишечной микробиоты животных получавших СЦТ, по сравнению с интактной группой, было выявлено повышенное содержание бактерий *Bacteroidota*, и сниженное – *Patescibacteria*.

Выводы. Улучшение памяти, вызываемое индукцией интервального кетоза введением СЦТ, связано с повышением уровня экспрессии генов субъединиц глутаматных рецепторов в коре мозга и изменением микробиотного состава кишечника. Таким образом, предложенный подход является перспективным для дальнейшего изучения протективного действия СЦТ в различных моделях когнитивного дефицита на лабораторных крысах. Работа поддержана РФФ, проект № 19-75-10076.

Киселева А.Д.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АКТИВАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ КОНТАКТЕ С КРОВЬЮ ПРЕПАРАТА СИЛОХРОМ С-120 И ЕГО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ IN VITRO

(Научный руководитель - д.б.н. Буркова Н.В.)

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Способность активировать клеточные элементы крови, в том числе тромбоциты, лежит в основе метода малообъемной гемоперфузии. Адгезия тромбоцитов

на поверхности гемоконтактных препаратов является первым этапом их активации. По скорости адгезии на гемоконтактном препарате и скорости возврата в кровяное русло (деадгезии) можно судить о степени активации тромбоцитов.

Цель. Оценка активационных свойств тромбоцитов при контакте с твердофазными гемоконтактными препаратами.

Материалы и методы. Использовали венозную донорскую кровь, полученную на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Кровь забирали из локтевой вены в вакуумную пробирку с гепарином лития в объеме 9,0 мл.

В качестве гемоконтактных препаратов использовали: 1. Силохром С-120 – гранулы белого цвета неправильной формы размером 0,3-0,5 мм с удельной поверхностью гранул 130 м²/г и размером пор 28 нм. 2. Амнированный Силохром С-120 с сорбированным трисмалонилфуллереном С60 (ТМФС) – гранулы того же размера с удельной поверхностью 140 м²/г и размером пор 32 нм. 3. Минерально-углеродный сорбент (Карбосилохром) – гранулы того же размера с удельной поверхностью 104 м²/г. 4. Минерально-углеродный сорбент с сорбированным фуллереном С60 (Карбосилохром + Фуллерен, КСХФ). Удельная поверхность гранул – 96 м²/г, диаметр пор – 24 нм. 5. Амнированный силохром с ковалентно пришитым трисмалонилфуллереном С60 (ТМФС-К) – гранулы размером 0,3-0,5 мм с удельной поверхностью 140 м²/г и размером пор 32 нм. В колонки-активаторы загружали гемоконтактные препараты в объеме 2,0 мл, промывали физиологическим раствором с гепарином (20 ед/мл), добавляли 8,0 мл крови и помещали в роторную мешалку (10 об/мин). Предварительно отбирали пробу 1,0 мл крови «до контакта». Через 5 мин, 20 мин, 40 мин и 60 мин (реперные точки) забирали по 2,0 мл крови в пробирки с ЭДТА. Все пробы просчитывали на анализаторе SySmexХТ 1800i. Для анализа активационных свойств гемоконтактных препаратов использовали скоростно-временной адгезивный профиль (СВАП) клеток крови (кл/мкл/мин). Статистический анализ проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 для Windows и Excel 2013. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Высокие показатели активации тромбоцитов при контакте крови с препаратами (за исключением ТМФС-К) отмечали в пробах «5 мин». Наибольшие показатели скорости адгезии тромбоцитов зафиксированы на КСХФ – $32,4 \pm 2,82 \times 10^3$ кл/мкл/мин. Схожие результаты были отмечены на гемоконтактных препаратах: Силохром С-120 – $30,6 \pm 1,62 \times 10^3$ кл/мкл/мин; КСХ – $29,9 \pm 1,62 \times 10^3$ кл/мкл/мин; ТМФС – $30,3 \pm 1,78 \times 10^3$ кл/мкл/мин. Выявлено отличие показателей на ТМФС-К – $21,7 \pm 1,47 \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$). Максимальная скорость деадгезии отмечена на Силохром С-120 ($p < 0,05$). Контакт крови с фиксированным на Силохроме С-120 углеродом (КСХ) не изменял показатели скорости адгезии тромбоцитов, но на 30% снижал скорость деадгезии клеток ($p < 0,05$). Препарат ТМФС-К при контакте с кровью вызывал снижение показателей скорости адгезии и скорости деадгезии клеток. Скорость деадгезии тромбоцитов с ТМФС-К была в 2,8 раза меньше по сравнению с другими препаратами.

Выводы. Наиболее высокие показатели активации тромбоцитов отмечали при контакте крови с препаратами – производными Силохром С-120 (за исключением ТМФС-К) в пробах «5 мин». При контакте крови с ТМФС-К отмечали низкую скорость адгезии тромбоцитов и более длительный период деадгезии с поверхности гранул («20 мин»).

Кочурова А.М.¹, Бельдия Е.А.^{1,2}, Сазонова Е.М.^{1,2}, Матюшенко А.М.³

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ТРОПОМОДУЛИНА 1 В РЕГУЛЯЦИИ АКТИН-МИОЗИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В МИОКАРДЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

(Научные руководители – к.б.н., с.н.с. Копылова Г.В, к.б.н., с.н.с. Щепкин Д.В.)

¹ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
Екатеринбург, Российская Федерация

² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
Екатеринбург, Российская Федерация

³ Фундаментальные основы биотехнологии РАН
Москва, Российская Федерация

Введение. Сокращение поперечнополосатых мышц происходит благодаря взаимодействию миозина толстых нитей саркомера с актином тонких нитей. Длина тонких нитей и их стабильность определяется рядом белков, одним из которых является тропомодулин (Tmod). Tmod взаимодействует с медленно полимеризующимся минус-концом актиновой нити и двумя молекулами тропомиозина (Трм). В сократительном аппарате миокарда и скелетных мышц экспрессируется изоформа Tmod1. Недавно показано, что Tmod влияет на силогенерирующую способность скелетных мышц.

Цель. Исследовать влияние Tmod1 на актин-миозиновое взаимодействие в миокарде желудочков и предсердий.

Материалы и методы. Миозин получали из миокарда левого желудочка и предсердия барана. Актин выделяли из скелетных мышц кролика. Сердечные тропониновый комплекс, тропомиозин (Трм) и Tmod1 человека экспрессировали в E.coli. Влияние Tmod1 на полимеризацию актина изучали по измерению светорассеивания раствора полимеризующегося актина. Для исследования молекулярного механизма влияния Tmod1 на актин-миозиновое взаимодействие использовали изолированные сократительные белки в in vitro подвижной системе (ИПС), регулируемы тонкие нити реконструировали в проточной ячейке из флуоресцентно меченого F-актина, Трм и тропонина. ИПС позволяет визуализировать взаимодействие сократительных белков.

Результаты. Обнаружено, что добавление Трм к глобулярному актину ускоряло его полимеризацию, уменьшая время полимеризации 50 % актина, что согласуется с ранее полученными данными. Добавление Tmod1 в два раза увеличивало медленную фазу полимеризации (лаг-фазу) в присутствии Трм. Tmod1 не влиял на скорость скольжения актиновых нитей по миозину в ИПС. Tmod1 дозо-зависимо снижал скорость скольжения

актин–Тpm нитей, содержащих актин и Тpm, по миозину в ИПС: концентрация Tmod, при которой скорость нитей уменьшалась в два раза, составила 59.4 ± 2.9 нМ и 68.2 ± 32.9 нМ для миозина желудочков и предсердий, соответственно. Влияние Tmod на кальциевую регуляцию актин-миозинового взаимодействия исследовалось путем анализа зависимости скорости скольжения тонких нитей по миозину от концентрации кальция в ИПС. Tmod1 в концентрации 500 нМ снижал кальциевую чувствительность скорость тонких нитей, то есть концентрацию кальция, при которой скорость нитей полумаксимальная, на 0.15 pCa и 0.12 pCa с миозином желудочков и предсердий. Одним из механизмов регуляции актин-миозинового взаимодействия является активация нитей поперечными мостиками миозина, мостик-мостиковая кооперативность (Xb-Xb кооперативность). Мы изучили влияние Tmod1 на Xb-Xb кооперативность, анализируя зависимость скорости актин–Тpm нитей от концентрации миозина, загружаемого в проточную ячейку в ИПС. Tmod1 улучшал Xb-Xb кооперативность с миозином желудочков, уменьшал концентрацию, при которой скорость достигает половины от максимальной, но не влиял на эту кооперативность с миозином предсердий. Этот результат может объясняться отличием кинетики миозина предсердий и желудочка: быстроциклирующий миозин предсердий хуже активировывает тонкую нить.

Выводы. Полученные результаты указывают на влияние тропомодулина на способность Тpm тяжа передвигаться по поверхности F-актина, и позволяют сделать вывод о том, что Tmod принимает непосредственное участие в регуляции актин-миозинового взаимодействия в миокарде желудочков и предсердий. Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН и поддержаны грантом РФФ № 22-24-00729.

Красулина К.А.¹, Глазков А.А.¹, Глазкова П.А.¹, Куликов Д.А.^{2,3}

РАЗЛИЧИЯ ПАРАМЕТРОВ КОЖНОЙ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ МЕЖДУ МУЖЧИНАМИ И ЖЕНЩИНАМИ

(Научный руководитель – д.т.н. Рогаткин Д.А.)

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

²Московский государственный областной университет

³Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко
Москва, Российская Федерация

Введение. Измерение кожной микроциркуляции перспективно для ранней регистрации микрососудистых нарушений, а также для оценки их выраженности при сахарном диабете, артериальной гипертензии, атеросклерозе и других заболеваниях. Однако неизвестны референсные интервалы для получаемых значений, которые могут позволить определить границу между «нормой» и «патологией». Кроме того, не проводились работы по сравнению перфузии среди здоровых добровольцев разного пола для нового метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ).

Цель. Исследование было посвящено оценке различий показателей кожной микрогемодинамики, измеренных методом НОФФ, между мужчинами и женщинами.

Материалы и методы. Участниками исследования стали здоровые добровольцы от 18 до 40 лет (17 женщин и 10 мужчин). Измерение кожной микроциркуляции проводилось с помощью метода НОФФ, основанного на анализе сигнала, получаемого после обратного рассеяния света, испускаемого фотодиодами. Конечный результат отражает колебания кровенаполнения в исследуемом объёме ткани за единицу времени в виде перфузионных единиц (ПЕ). Измерение проводили на тыльной поверхности стопы с обеих сторон. Осуществлялась регистрация сигнала в состоянии покоя – базовый уровень перфузии (БУП), а также после нагрева до 41,8-42°C (тепловой уровень перфузии – ТУП). Далее оценивалась реактивность микрососудистого русла. Для этого проводился расчет относительного прироста микроциркуляции: отношение ТУП через 3 минуты к БУП (ТУП_отн.). Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]).

Результаты. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, скорости клубочковой фильтрации, концентрации холестерина и глюкозы, скорости оседания эритроцитов, количеству лейкоцитов и тромбоцитов. У мужчин оказался выше БУП (1,13 [0,99; 1,29] ПЕ) по сравнению с женщинами (0,78 [0,68; 0,97] ПЕ; $p = 0,003$). ТУП значимо не отличался между группами: 4,41 [3,61; 5,26] и 4,35 [3,71; 5,02] ПЕ ($p = 0,700$). Однако реакция кожных микрососудов была больше выражена у женщин: параметр ТУП_отн. у них составил 5,39 [4,32; 6,64] по сравнению с 3,47 [3,13; 4,65] у мужчин ($p = 0,018$).

Выводы. Данное пилотное исследование продемонстрировало, что необходимы различные референсные интервалы в зависимости от пола для показателей микрогемодинамики, измеряемой методом НОФФ. Выявлено, что перфузия кожи значимо ниже у женщин, чем у мужчин. Такие различия могут быть обусловлены как более высокой концентрацией эритроцитов, характерной для мужского пола, так и выраженным симпатическим тонусом артериол у женщин, что в целом уменьшает уровень кровотока в коже. Однако у мужчин был ниже ответ микрососудов на нагрев по сравнению с женщинами, который, вероятно, отражает положительное влияние эстрогенов на эндотелиальную функцию, что согласуется с более низким риском сердечно-сосудистых заболеваний у женского пола.

Работа проведена в рамках гранта Президента Российской Федерации, проект № МК-4421.2022.3

Лопатин А.И.^{1,2}, Пасатецкая Н.А.³

**ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ РЕТИНОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ:
ВЛИЯНИЕ МОНОАМИНОВ И ЦИТОФЛАВИНА НА РЕТИНОГЕНЕЗ СЕТЧАТКИ**

¹Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Благодаря улучшению качества лечения недоношенных детей, во всем мире зарегистрировано повышение частоты встречаемости ретинопатии недоношенных. Для формулирования задач экспериментальной части исследования проведено клинко-диагностическое обследование 40 детей с диагнозом ретинопатия новорожденных. Анализ показал, что среди детей со сроком гестации меньше 29 недель все дети имеют ретинопатию разной степени. В процессе лечения и наблюдения дети из этой группы получали цитофлавин, а также инотропную и вазопрессорную поддержку адреналином, норадреналином и добутамином.

Цель. Основываясь на результатах клинко-диагностического исследования пациентов с экстремально-низкой массой тела в условиях органотипической культуры ткани сетчатки 10-12 дневного куриного эмбриона оценить изменения в регуляции роста эмбриональной сетчатки при воздействии катехоламинов и цитофлавина.

Материалы и методы. В исследования вошли 40 недоношенных младенцев с экстремально-низкой массой тела и гестационным возрастом менее 30 недель, которые находились на лечении в ДГМКСЦВМТ, в 2022 году. Проведено клинко-диагностическое обследование пациентов; анализ корреляции лекарственной и инотропной поддержки пациентов со степенью ретинопатии. Объектом экспериментальной части исследования были эксплантаты ткани сетчатки 10-12 дневных куриных эмбрионов. Использовали метод органотипической культуры ткани сетчатки и фармакологический анализ. В питательную среду экспериментальных чашек Петри добавляли адреналин, норадреналин, селективные α - и β -адреноблокаторы, цитофлавин в широком диапазоне концентраций. Результаты оценивали через трое суток культивирования в CO_2 –инкубаторе. Анализ полученных данных проводили с использованием морфометрического метода и программы STATISTICA 10.0.

Результаты. Исследуемая группа детей была разделена на 3 части, дети с тяжелыми формами ретинопатии которые далее подверглись оперативному лечению, дети с диагнозом, но на стадии консервативного лечения и дети без заболевания. Потребность в инотропной поддержке уменьшалась от первой к последней группе.

При исследовании эффектов катехоламинов на рост эксплантатов ткани сетчатки обнаружено дозозависимое действие норадреналина (10^{-6} М до 10^{-12} М). Максимальный трофотропный эффект препарат обнаружили в дозе 10^{-12} М. Ингибиторный анализ показал, что в его основе лежит активация $\alpha 1$ -адренорецепторов. В отличие от норадреналина, адреналин стимулирующего действия на рост экспериментальных эксплантатов не оказывал. В концентрации 10^{-4} М – 10^{-6} М адреналин ингибировал рост

эксплантатов ткани сетчатки. Цитофлавин в диапазоне концентрация от 0,2 мкл/мл до 20 мкл/мл на рост эксплантатов не влиял.

Выводы. Анализ показал, что большинство детей, которым потребовалось проведение оперативного лечения получали на первоначальных этапах терапию моноаминами, в экспериментальной части работы выявлено что: норадреналин дозозависимо регулирует рост эксплантатов ткани сетчатки в диапазоне концентраций от 10^{-6} М до 10^{-12} М. В дозе 10^{-12} М норадреналин стимулирует рост экспериментальных эксплантатов на 40% Трофотропное действие норадреналина сохраняется в присутствии пропранолола и отсутствует на фоне урапидила. Трофотропный эффект норадреналина опосредован активацией α_1 -адренорецепторов. Обнаружен ретиноксический эффект адреналина в концентрациях 10^{-4} - 10^{-8} М. Ретиноксический и ретинотропный эффекты цитофлавина (0,2 мкл/мл до 20 мкл/мл) в не обнаружены.

Малашина Д.С.¹, Вишневец А.А.², Романова М.Д.¹, Шадурская А.О.¹

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

(Научный руководитель – к.в.н., доц. Вишневец Ж.В.)

¹Витебская государственная академия ветеринарной медицины

²Витебский государственный университет имени П.М. Машерова
Витебск, Республика Беларусь

Введение. Лекарственное растительное сырье имеет высокую биологическую активность, и менее негативное воздействие на организм. Несмотря на предложения фармацевтической промышленности большого количества лекарственных средств, стимулирующих иммунитет, применение растений с этой целью является актуальным. Важным показателем устойчивости организма к инфекциям является резистентность. Широким по спектру использования являются такие растения, как таволга вязолистная и чабрец, которые в медицине достаточно изучены. В ветеринарной практике далеко не все практикующие врачи знают о возможностях их использования.

Цель. Изучить по литературным данным химический состав лекарственного сырья лабазника вязолистного и чабреца и, в условиях эксперимента, влияние их настоя на клеточные факторы естественной резистентности у кроликов.

Материалы и методы. Исследования проводились в лаборатории кафедры нормальной и патологической физиологии Учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». Для эксперимента были сформированы 3 группы кроликов по 5 голов в каждой: 1-я группа – контрольная (препарат не получали), 2-я группа – опытная (выпаивали настоем таволги вязолистной в дозе 1 мл на голову в течение 14 дней), 3-я группа – опытная (выпаивали настоем чабреца

в дозе 1 мл на голову в течение 14 дней). Кровь для исследования брали до дачи препарата, через 7 и 14 дней из краевой вены уха. Оценку результатов клеточных факторов резистентности определяли по фагоцитарной активности лейкоцитов, фагоцитарному числу и фагоцитарному индексу в мазках крови. Принцип метода состоит в то, что при контакте с иммунологически чужеродными частицами (микробные клетки) специализированные клетки крови (полиморфноядерные лейкоциты, моноциты) захватывают их и разрушают некоторые микробы внутриклеточными ферментами. Заранее готовили смыв суточной культуры *E. coli*. Использовали прибор UV-VIS Spectrophotometer модели i3. После инкубации крови в термостате из поверхностного слоя лейкоцитов готовили мазки.

Результаты. Анализируя влияние настоя таволги вязолистной через 14 дней показало значительный рост фагоцитарной активности лейкоцитов в опытной группе на 39,5% ($P < 0,05$). Был отмечен рост фагоцитарного индекса в 1,8 раза через 7 дней эксперимента и 2,2 раза через 14 дней. В динамике фагоцитарного числа на протяжении эксперимента наблюдался положительный рост показателя у кроликов опытной группы. Через 7 дней опыта фагоцитарное число составило $6,0 \pm 5,6$, что превосходит показатель контрольной группы в 1,6 раза. В конце эксперимента через 14 дней показатель оставался более высоким в сравнении с контролем и составил $6,44 \pm 3,7$, а в контрольной группе – $5,2 \pm 2,4$.

Настой чабреца привел к стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов. Через 7 дней отметили рост показателя на 16,6 % ($P < 0,05$), а через 14 дней на 33,3% ($P < 0,05$). Анализируя фагоцитарный индекс, отметили рост через 14 дней в 1,6 раза. Он составил в опытной группе $4,02 \pm 0,57$, а в контрольной – $2,5 \pm 1,9$. Анализируя фагоцитарное число через 7 дней отметили увеличение в 1,3 раза. В конце эксперимента показатель оставался более высоким по сравнению с контролем и составил $6,54 \pm 0,7$, а в контрольной группе – $5,2 \pm 2,4$.

Выводы. Настой таволги вязолистной и чабреца оказали стимулирующее влияние на клеточные факторы естественной резистентности, в частности на фагоцитарную активность лейкоцитов, фагоцитарное число и фагоцитарный индекс. Это дает возможность рекомендовать их в ветеринарной практике для повышения сопротивляемости организма при вирусных и бактериальных инфекциях.

Муллоджонов А. А., Нурализода М. А.

МАРКЕРЫ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ В ОЦЕНКЕ МОТИВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Введение. До настоящего времени недостаточно изучена взаимосвязь мотивационной деятельности студента с типами межличностных отношений по выраженности реактивной и личностной тревожности. Такой подход раскрывает новые возможности в оптимизации укомплектования академических групп, и своевременном выявлении донозологических состояний, обусловленных несоответствием степени тревожности и функциональными резервами организма.

Цель. Целью исследования явилось изучение сравнительной характеристики личностной и реактивной тревожности у студентов.

Материалы и методы. Нами обследовано 273 студента II- курса медицинского и педиатрического факультетов. Реактивную и личностную тревожность определяли при помощи теста Спилбергера адаптированный Ханиным Ю.Л., является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности.

Результаты. Анализ полученных результатов показывает, что наибольшее количество обследованных (46,8%) с умеренным уровнем личностной тревожности (ЛТ), что свидетельствует об адекватной стабильности и уверенности в своих действиях – эти лица адаптированные в себе и стабильные в достижении своей цели. Высокий уровень ЛТ отмечается у 41,6% обследованных, что свидетельствует о склонности к невротическим срывам. Низкий уровень ЛТ отмечено у 3,5% обследованных студентов. Незначительную часть обследованных студентов составили лица с очень низкой и очень высокой тревожностью – соответственно 0,8% и 7,1%. Анализ реактивной тревожности (РТ) показывает, что у большинства обследованных (52,8%) отмечается умеренная РТ, что свидетельствует о стабильности и уверенности студентов в достижении мотивационной деятельности. Эти студенты имеют адекватную реакцию на эмоциональный стресс. Незначительная часть обследованных (6,3%) студентов имеют очень низкую РТ, что свидетельствует об отсутствии реакции на стресс. Наиболее низкий процент (2,9%) с очень высокой РТ. Для этих студентов характерна низкая мотивация для достижения цели. Следует отметить, что у 8,6 % обследованных отмечается высокий уровень РТ, то есть у каждого 12-го студента отмечается низкая мотивационная деятельность. Результаты соотношения РТ и ЛТ показывают, что каждый второй студент (53%) имеет низкую мотивацию к деятельности и склонность к срывам. Лишь каждый шестой студент (16%) уверен в себе, у которых отмечается стабильность нервных процессов, адекватная реакция на любой стресс и высокая степень самооценки мотивационной деятельности. Обращает на себя внимание, что у каждого 4-5-го студента (23%) отмечается проявление невротических симптомов, у некоторых отмечается нестабильность нервных процессов и высокое психоэмоциональное напряжение, что может вызвать нервный срыв в любой ситуации. Заметим, что у незначительной части студентов (3%) отмечен большой разрыв

между показателями ЛТ и РТ (низкий показатель РТ и высокий ЛТ). Это указывает на неадекватность реакции на ситуацию и является показателем активного вытеснения личностных характеристик с целью показать себя «в лучшем свете».

Выводы. Таким образом, каждый второй из обследованных имеет значительное отклонение от уровня умеренной тревожности. Этот факт требует особого внимания, так как высокая тревожность предполагает склонность к появлению состояния тревоги у студента в ситуации оценки его компетентности.

Ноздрин Ф.В., Пасатецкая Н.А.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИПОТЕРМИИ В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИЕЙ В РОДАХ

(Научный руководитель - д.б.н., доцент Лопатина Е.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Институт экспериментальной медицины, Институт Физиологии РАН им. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Основными причинами тяжелой асфиксии в родах у доношенных детей являются фетоплацентарная недостаточность, тяжелое течение беременности, соматические и инфекционные заболевания матери. Для выхаживания новорожденных детей применяется терапевтическая гипотермия. Метод используется для стабилизации неврологических показателей младенцев с целью нейропротекции. Гипотермия с одной стороны является колоссальным стрессом для организма, с другой стороны, в ходе проводимых мероприятий активируются глубокие физиологические механизмы адаптации. Поиск новых физиологических маркеров, характеризующих степень стабилизации жизненно важных функций детского организма, является исключительно актуальным для формулирования критериев на основании которых можно разработать программу для клинического прогноза результата проводимых реанимационных мероприятий.

Цель. Выявить физиологические маркеры, характеризующие степень стабилизации жизненно важных функций пациентов.

Материалы и методы. В ходе работы проведено клинико-диагностическое обследование 40 новорожденных младенцев с диагнозом – тяжелая асфиксия в родах, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных ДГБ №1 (Санкт-Петербург). 72 часовую гипотермию осуществляли при помощи аппарата Allon 2001 по протоколу «Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей». Целевая ректальная температура составила 33,5 С. Проведены исследование лабораторных показателей кислотно-щелочного равновесия и уровня трансаминаз. До, после и во время проведения процедуры терапевтической гипотермии состояние младенцев контролировали

с помощью ЭЭГ (программа NIKOLETTE) регистрировали наличие судорожного синдрома или эпилептических изменений ЭЭГ.

Результаты. Сформулированы критерии включения и исключения из исследования. Из исследования исключены доношенные дети со средней и умеренной асфиксией при рождении (первая оценка по шкале Апгар ≥ 3 баллов); Дети с генетическими синдромами, несовместимыми с благоприятным неврологическим развитием; Дети, которым не проводилась терапевтическая гипотермия в течение 72 часов; Дети с летальным исходом; Всего 10 младенцев. У детей, вошедших в исследование, лабораторно и клинически подтверждены постгипоксические повреждения органов и систем, спровоцированные асфиксией. У 100% детей наблюдались лабораторные признаки высокого и умеренного повышения уровня трансаминаз, преимущественно АСТ, зарегистрирована тенденция к гипокалиемии. Однако, на фоне терапии эти показатели постепенно снижаются. После проведения терапевтической гипотермии показатели кислотно-щелочного равновесия стабилизировались. Нормализовалось содержание ионов калия, уровень лактата снизился в 2-3 раза, по сравнению с контрольным значением (оценка уровня до гипотермии), зарегистрирована тенденция к стабилизации показателей АСТ. Гипотермия сопровождалась фармакотерапией препаратами ионотропной поддержки.

Выводы. Проведение процедуры терапевтической гипотермии благоприятно влияет на неврологический статус. Выявлены основные физиологические маркеры характеризующие степень стабилизации жизненно важных функций пациентов. Основные изменения наблюдались в изменении концентраций ионов натрия, калия, кальция, концентрации лактата, АЛТ, АСТ. Планируется изучить влияние препаратов, применяемых для фармакотерапии в условиях органотипической культуры ткани сердца."

Панкратова Л.Г.¹

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ LET-7A, MIR-9A, MIR-132, MIR-218A

В ЯДРАХ МЕДИОБАЗАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА У

КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Маслюков П.М.)

1Ярославский государственный медицинский университет
Ярославль, Российская Федерация

Введение. Изучение эпигенетической регуляции активности генов является в настоящий момент одним из современных направлений молекулярной биологии и нацелено на раскрытие механизмов нарушения клеточного генома. В роли кандидатов эпигенетической регуляции рассматриваются микроРНК, участвующие в контроле различных биологических процессов в центральной нервной системе, в том числе в контроле

функций гипоталамуса. Согласно литературным данным микроРНК let-7a, miR-9a, miR-132 и miR-218a являются специфичными для мозга с высоким уровнем гипоталамической экспрессии. Гипоталамус, являясь важнейшим регулятором многочисленных жизненно важных процессов и гомеостаза, участвует также в развитии и контроле старения. Вентромедиальные (ВМЯ) и дорсомедиальные (ДМЯ) ядра гипоталамуса играют большую роль в регуляции метаболических процессов, сексуального поведения и поведения, вызванного страхом. Эти гипоталамические ядра также могут контролировать старение за счет регуляции метаболизма глюкозы и за счет высвобождения экзосомальных микроРНК.

Цель. Оценить изменения экспрессии микроРНК в ядрах медиобазальной группы гипоталамуса у молодых и старых крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на 2 месячных (160-180 г) и 24 месячных (320-340 г) самцах и самках крыс линии Wistar (4 группы наблюдения, в каждой n=4). Содержание, умерщвление животных, эксперименты проводили с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Всех крыс умерщвляли летальной дозой уретана (3 г/кг, внутрибрюшинно). ВМЯ и ДМЯ ядра гипоталамуса иссекались по определенной методике (Moiseev et al., 2020). Экспрессию микроРНК изучали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Праймеры и зонды для ПЦР-РВ (let-7a, miR-9a, miR-132, miR-218a) были заказаны у «Formula Gena» (Россия). ПЦР-РВ выполняли с помощью детектирующего амплификатора ДТлайт («НПО ДНК-Технология», Россия). Для анализа данных были построены относительные стандартные кривые, значение целевого гена было стандартизовано до уровней RNU6 в каждом образце. Расчет экспрессии микроРНК проводили с использованием метода $2^{-\Delta\Delta C_q}$. Статистический анализ проводился с использованием SigmaPlot («Systat Software», США). Различия между двумя группами (молодыми и старыми) анализировались с помощью непарного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми, если $p < 0,05$.

Результаты. В ДМЯ наблюдалось статистически значимое снижение экспрессии let-7a, miR-9a, miR-132, miR-218a у старых самцов крыс по сравнению с молодыми животными ($p < 0,05$). Экспрессия let-7a, miR-9a и miR-218a снизилась в пять раз, а экспрессия miR-132 - более чем в три раза. У старых самок крыс выявлялось меньшее в сравнении с самцами, но достоверное снижение экспрессии miR-132 и miR-218a по сравнению с молодыми животными в два и два с половиной раза соответственно ($p < 0,05$).

В ВМЯ обоих полов не обнаруживалось статистически значимых различий экспрессии микроРНК let-7a, miR-9a, miR-218a ($p > 0,05$). Тем не менее, экспрессия miR-132 достоверно увеличивалась в 1,7 раза у самцов старых крыс по сравнению с молодыми ($p < 0,05$).

Выводы. Мы наблюдали подавление экспрессии некоторых микроРНК в ДМЯ у старых крыс. Эти новые результаты расширяют наше понимание механизмов старения посредством гипоталамической экспрессии микроРНК.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-15-00039).

Пляченко Д.Р.¹, Решетникова В.В.², Керечанин Я.В.³, Исаев М.Р.³

ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ОБУЧЕНИЯ УПРАВЛЕНИЮ ИНТЕРФЕЙСОМ «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР», ОСНОВАННОМ НА ВООБРАЖЕНИИ ДВИЖЕНИЙ КИСТЕЙ, СТОП И ЛОКОМОЦИИ

(Научный руководитель - Боброва Е.В.²)

1 - Санкт-Петербургский государственный университет

2- Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

3-Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Интерфейс «мозг-компьютер» (ИМК) на основе кинестетического воображения движений конечностей применяется в перспективных программах нейрореабилитации, для его корректной работы необходимо знать индивидуальные особенности обучения.

Цель. Изучить индивидуальную динамику обучения управлению интерфейсом «мозг-компьютер» (ИМК) при кинестетическом воображении движений кистей, стоп и локомоции.

Материалы и методы. В эксперименте приняли участие 20 человек, с которыми в течение 10 дней проводились сессии по управлению ИМК. Во время сессии испытуемые по очередности воображали движения при раскрытии кистей, тыльном сгибании стоп и локомоции. Для оценки индивидуальной динамики изменений точности классификации (ТК) при управлении ИМК в процессе обучения был проведен регрессионный анализ для каждого индивида по отдельности. Были построены индивидуальные графики изменения точности классификации в течение 10 дней эксперимента и проведена аппроксимация данных прямыми.

Результаты. Оценка динамики в среднем по всем испытуемым выявила значимость только при воображении движений стоп, а не кистей и локомоции: ТК движений стоп увеличивается к 7 -й сессии и затем к 10-й сессии падает. Отсутствие значимых изменений при воображении движений кистей и локомоции связано с разнонаправленным характером изменений ТК у разных людей. При оценке индивидуальной динамики изменений во время воображения движений кисти у четырех испытуемых угол наклона прямой был значим и положителен, у четырех – отрицателен. При воображении движений стоп у четырех испытуемых угол наклона прямой был значим и положителен, у одного – отрицателен. При воображении локомоции у трех испытуемых угол наклона прямой был значим и положителен, у двух – отрицателен. Лишь у одного из этих испытуемых угол наклона прямой был значимо положителен для всех трех условий.

Выводы. Был обнаружен разнонаправленный характер изменений точности классификаций при обучении управлению ИМК у разных людей. Во время воображения движений стоп значимая и положительная динамика обучения немного превалировала над

отрицательной. В конечном итоге, динамика обучения управлению ИМК имеет индивидуальный характер. Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке РФФ № 22-25-00624.

Полозова А.В., Данилова Д.А.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВЛИЯНИЕ НА НЕГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА

(Научный руководитель – д.б.н. Дерюгина А.В.)

¹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) оказывает серьезную нагрузку на систему здравоохранения, поскольку растет заболеваемость, смертность при этом снижается уровень и качество жизни пациентов. Многочисленными исследованиями было показано, что продукты перекисного окисления липидов являются не только потенциальными биомаркерами свидетельствующими о состоянии клеточных структур и уровне токсичности в организме, но и терапевтическими мишенями. На сегодняшний день доказано благоприятное влияние водорода на окислительный стресс, воспаление, апоптоз, липидный обмен и сигнальные пути. При этом влияние молекулярного водорода на про- и антиоксидантные процессы при ХСН в литературе представлено не значительно.

Цель. Изучить состояние окислительных и антиоксидантных показателей в эритроцитах и плазме крови крыс с моделированной ХСН при действии молекулярного водорода.

Материалы и методы. Образцы крови брали из подъязычной вены самцов крыс породы Wistar. Крысам моделировали ХСН трёхкратным введением адреналина гидрохлорида (0.3 мг/кг, внутривенно) через 48 часов. Животные были разделены на 3 равные по численности группы. 1 группа – животные с ХСН без воздействия, 2 группа – животные с ХСН, подвергавшиеся 40-минутному ежедневному воздействию молекулярного водорода в течение 5 дней, 3 группа - животные с ХСН, подвергавшиеся 1-кратному воздействию молекулярного водорода за все время эксперимента. В работе исследовали динамику изменения МДА и каталазы в эритроцитах, ДК, ТК и ОШ в плазме крови на 1, 3, 7 и 14 сутки воздействия водородом. Для регистрации патогномичных для данной патологии изменений миокарда оценивали вес сердца. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программ BIOSTAT и Microsoft Excel.

Результаты. Было показано, что при моделировании ХСН во всех исследуемых группах отмечалось увеличение содержания МДА и снижение активности каталазы в эритроцитах, что сочеталось с повышением концентрации ДК в плазме крови относительно показателей нормы. При однократном воздействии молекулярным

водородом на 1 сутки наблюдали снижение концентрации МДА на 25%, ТК на 34% и увеличение активности каталазы в 2 раза относительно 2 группы, однако последующей положительной динамики зарегистрировано не было. Тогда как многократные ингаляции водородом приводили к значимому снижению концентрации МДА и ОШ на 3 сутки, ТК на 1 и 5 сутки исследования относительно 3 группы животных. Выявленные изменения про-и антиоксидантных показателей крови привели к нивелированию функциональных повреждений сердца. Так, в результате однократного и многократного воздействия молекулярным водородом вес сердца снизился к 14 суткам регистрации на 2% и 10% соответственно относительно контрольной группы крыс.

Выводы. Таким образом, многократное воздействие молекулярным водородом вызывало снижение содержания ПОЛ что, вероятно, приводило к снижению их повреждающего действия на мембраны кардиомиоцитов и как следствие к восстановлению функционально активности. Работа выполнена в рамках научного проекта по Программе стратегического академического лидерства «Приоритет 2030»

Рахматуллин Т.И.¹, Макашева Э.Р.¹

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭКГ ПРИ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ

(Научный руководитель – к.м.н. Иванов Е.В.¹)

¹ Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
Москва, Российская Федерация

Введение. Острая гипергликемия является неблагоприятным прогностическим фактором при многих патологических состояниях. Известно, что высокий уровень глюкозы в крови увеличивает вероятность наступления аритмий. Это может быть связано с подавлением калиевых ионных каналов, отвечающих за реполяризацию кардиомиоцитов, глюкозой и активными формами кислорода. Большинство исследований сообщают об удлинённом интервале QT при наличии гипергликемии. Измерение электрокардиограммы (ЭКГ) используют для неинвазивного мониторинга здоровья больных и здоровых людей, и интерпретация ее изменений под действием различных факторов может иметь большое практическое значение.

Цель. Изучить влияние постпрандиальной гипергликемии на параметры ЭКГ здорового человека.

Материалы и методы. Исследование проводили на здоровых студентах Факультета Фундаментальной медицины МГУ (n = 12, юношей = 7, девушек = 5), возрастом от 20 до 22 лет, с массой тела от 50 до 75 килограмм. Все участники подписали форму добровольного информированного согласия.

В течение нескольких часов проводили непрерывное измерение ЭКГ с помощью многоканального устройства «Поли-Спектр СМ» (Нейрософт, Россия). Пациентов попросили рано поужинать за день до эксперимента и не завтракать в день эксперимента. Вначале измеряли уровень глюкозы в капиллярной крови натошак (глюкометр One Touch Verio pro+). Затем участники принимали раствор 75 граммов безводной глюкозы. Уровень глюкозы по той же методике оценивали спустя 5, 30, 60 и 90 минут после приёма раствора. В анализе были рассмотрены амплитуды зубцов Р, R и Т, а также ширина комплекса QRS 1 отведения ЭКГ. Измерение показателей проводили в стандартном программном обеспечении Нейрософт. Статистический анализ выполнили в программном пакете SPSS Statistics 21.0 (IBM, США).

Результаты. Мы обнаружили статистически значимое уменьшение амплитуд волн Р и Т в состоянии постпрандиальной гипергликемии. Степень изменения амплитуд статистически значимо зависела от изменения уровня глюкозы относительно значений в покое, в предыдущей точке измерения, а также от текущего уровня глюкозы.

Выводы. Изменение зубца Т может отражать влияние гипергликемии на процесс реполяризации миокарда. Однако уменьшение амплитуды зубца Р сложнее интерпретировать. Вероятно, происходит неспецифическое подавление натриевых каналов, описанное ранее для калиевых каналов, или же существует иной механизм их инактивации, связанный с гипергликемией.

Редичкина С.О.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА НОЧНОГО СНА НА ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

(Научный руководитель – доц. Беляков В.И.)

Медицинский университет «Реавиз»
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Накопленный экспериментальный материал и описанные клинические случаи свидетельствуют о том, что нарушение ночного сна приводит к возникновению нарушений различных физиологических систем. В частности, показано, что ограничение ночного сна может провоцировать расстройства неврологической природы (тревожность, депрессия и др.). Вместе с тем, до настоящего времени недостаточным образом изучено влияние нарушения ночного сна на электрическую активность коры мозга и отдельные психофизиологические функции.

Цель. В исследовании поставлена цель по изучению особенности влияния нарушений ночного сна на параметры ЭЭГ и когнитивные функции у студентов-медиков.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием студентов мужского пола 20-27 лет, обучающихся на лечебном факультете одного из медицинских

университетов г. Самары. При соблюдении принципа добровольности формировали три группы испытуемых: 1 группа – студенты, не имеющие нарушения ночного сна ($n=22$), 2 группа – студенты, работающие в ночную смену и имеющие нарушения ночного сна ($n=6$). Нарушения ночного сна выявлялись при помощи анкеты «Оценка выраженности бессонницы» Морина и шкалы сонливости Эпворта. Для записи ЭЭГ использовался 16-канальный электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-2», для анализа и расшифровки полученных данных – программа «Нейрософт». Оценка функции внимания производилась с использованием таблиц Шульте. Результаты исследования обработаны в программе SigmaPlot 12.5. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты. Установлены особенности электрической активности мозга у студентов, имеющих нарушения дефицит и нарушения ночного сна, в условиях функционального покоя и при выполнении функциональной пробы. Так в группе студентов с должным по продолжительности ночным сном (7-8 ч) при закрытых глазах частота альфа-ритма составляла в среднем 10,313 Гц, низкочастотного бета-ритма – 16,450 Гц, высокочастотного бета-ритма – 22,250 Гц, дельта ритма – 1,050 Гц, тета ритма – 5,263 Гц. Открывание глаз вызывало снижение частоты тета-ритма на 13,1% ($p<0,05$). У студентов с нарушениями ночного выполнения функциональной пробы приводило к снижению частоты дельта-ритма на 40,7% ($p<0,05$) в сочетании с уменьшением максимальной амплитуды дельта-ритма в 2 раза. При выполнении задания в таблицах Шульте студенты с дефицитом ночного сна затрачивали значительно больше времени на правильную расстановку чисел в таблицах. В частности, наиболее выраженные отличия (35%) по времени работы проявились при работе в последней таблице. Отличия между группами составили 35 %. Полученные данные указывают на относительно низкую концентрацию и устойчивость внимания у студентов, работающих ночью.

Выводы. Отсутствие ночного сна и его расстройства приводят к формированию своеобразного паттерна электрической активности мозга, который наиболее отчетливо проявляется при выполнении функциональной пробы (открывание глаз). Кроме того, дефицит и нарушения сна значительным образом ограничивают проявления функции внимания.

Решетникова В.В.¹, Пляченко Д.Р.², Керечанин Я.В.³

АНАЛИЗ ДЕПРЕССИИ РИТМОВ ЭЭГ ПРИ ОБУЧЕНИИ ВООБРАЖЕНИЮ ДВИЖЕНИЙ КИСТЕЙ, СТОП И ЛОКОМОЦИИ

(Научный руководитель – д.б.н., в.н.с. Боброва Е.В.)

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Кинестетическое воображение движений используется в нейрореабилитации, в частности при применении интерфейса «мозг-компьютер» (ИМК). Если теме обучения движениям посвящено много исследований и работ, то обучение воображению движений является относительно незатронутой темой.

Цель. Исследовать динамику обучения воображению движений при использовании ИМК методом анализа депрессии ритмов ЭЭГ.

Материалы и методы. В эксперименте приняли участие 20 наивных испытуемых в возрасте от 21 до 35 лет (9 женщин и 11 мужчин), которые в течение 10 дней подряд каждый день управляли ИМК, основанным на воображении движений кистей (разжимание кисти), стоп (тыльное сгибание) и локомоции (ходьба). ЭЭГ при этом регистрировалось в трех состояниях: в покое, при воображении правой конечности (или локомоции с правой ноги) и при воображении левой конечности (или локомоции с левой ноги). Для анализа изменений активности мозга при обучении воображению движений для каждого из условий (кисти, стопы, локомоция) и для каждой из 10 сессий были построены пространственные карты (топоплоты), отражающие для каждого из 32 отведений среднюю для всех испытуемых депрессию ритмов (оцениваемую как отношение разности спектральной мощности в покое и при воображении движения к их сумме) в альфа (8-13 Гц), бета-1 (13-21 Гц) и бета-2 (21-30 Гц) диапазонах.

Результаты. Анализ депрессии ритмов ЭЭГ показал, что депрессия максимальна в альфа диапазоне для всех условий, а в бета диапазонах депрессия больше при воображении движений кистей и стоп, чем при воображении локомоции. При воображении движений правой кисти депрессия выражена больше, чем левой, очаг депрессии, располагающихся контралатерально воображаемой конечности, появляется на более ранних сроках обучения. При воображении движений левой руки в значительной части сессий имеет место депрессия в областях мозга, располагающихся симметрично в обоих полушариях. При воображении движений стоп принцип контралатеральности очага депрессии выражен в большей степени, чем при воображении движений левой кисти. Этот очаг появляется в первый день обучения при воображении левой стопы в альфа диапазоне, правой – на второй день, в диапазонах альфа и бета₁, при воображении движений правой стопы он более проявлен во второй половине периода обучения в альфа диапазоне. В целом за весь период обучения межполушарных различий при воображении движений правой стопы больше, чем левой. При воображении локомоции значимых межполушарных различий меньше, чем при воображении движений кистей и стоп; детектируются очаги депрессии, как контралатерально ноге, с которой начинается локомоция, так и ипсилатерально в теменных областях. В ходе обучения воображению кистей и стоп часто наблюдается большая депрессия в передних областях мозга в начале обучения, а в конце – в области темени. При воображении локомоции, в отличие от воображения конечностей, не выявлено значимых отличий депрессии в лобном отведении (по сравнению со средней по всем отведениям депрессией) ни в один из дней обучения.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об изменении активности мозга в ходе обучения воображению движений кистей, стоп и локомоции, причем для каждого из условий характерен свой паттерн депрессии ритмов.

Исследование выполнено при поддержке РФФ № 22-25-00624.

Садек Али¹

РЕАКЦИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У САМЦОВ КРЫС НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

(Научные руководители – д.м.н., проф., Юшков Б. Г., к.б.н. Храмцова Ю. С.)

¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина
Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Хорошо известно, что высокая температура негативно влияет на функционирование мужских репродуктивных органов, приводя к изменению параметров всех половых клеток, что может стать причиной мужского бесплодия, являющейся серьезной медицинской и социальной проблемой. Тучные клетки с их широким спектром цитокинов и медиаторов могут быть возможными участниками этого процесса, реагируя на высокую температуру и высвобождая свои медиаторы, которые могут усугублять изменения в структуре и функционировании мужских репродуктивных органов.

Цель. Оценить параметры тучных клеток в репродуктивных органах самцов крыс после однократного локального и хронического воздействия высокой температуры.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 20 крыс-самцах линии Вистар, которые были разделены на 4 группы: интактные, группа однократного локального воздействия высокой температуры, контрольная и экспериментальная группа для хронического воздействия высокой температуры. Однократное локальное воздействие температуры проводили путем помещения семенников крыс в водяную баню с температурой 43-45°C на 30 мин. Животных групп хронического воздействия помещали в специальный термостат ежедневно на 30 минут в течение 48 суток. При этом животных контрольной группы помещали без включения термостата для исключения фактора стресса. Животных экспериментальной группы помещали в термостат при температуре 43-44°C. По завершению эксперимента у животных были забраны семенники, семенные пузырьки и придатки семенников, из которых изготавливали гистологические препараты. Препараты окрашивали: толуидиновым синим для определения параметров тучных клеток (количества тучных клеток, их синтетическую и функциональную активность) и альциановым синим – сафранином для определения

степени зрелости тучных клеток. Полученные данные были статистически проанализированы с использованием критерия Манна-Уитни (U-критерий).

Результаты. После однократного локального воздействия высокой температуры не наблюдается изменений в количестве тучных клеток в репродуктивных органах самцов, однако значительно увеличивается их дегрануляция по сравнению с интактной группой. Эти результаты свидетельствуют о том, что высокая температура играет роль активатора тучных клеток даже после однократного воздействия. После хронического воздействия высокой температуры во всех исследованных органах наблюдается значительное увеличение количества тучных клеток. Кроме того, это увеличение сопровождается повышением их дегрануляции и снижением их синтетической активности. Данные изменения могут указывать на их роль в термоиндуцированном бесплодии, поскольку они высвобождают широкий спектр медиаторов, играющих решающую роль в ремоделировании тканей репродуктивных органов, усиливая иммунный ответ в этих органах. Кроме этого, тучные клетки могут влиять на клетки Сертоли, клетки Лейдига и индуцировать апоптоз половых клеток через рецепторы TNF- α .

Выводы. Результаты этого исследования доказывают, что высокая температура активирует тучные клетки, даже если воздействие является однократным, но только хроническое воздействие может вызвать их миграцию. Можно предположить, что увеличение количества тучных клеток и их усиленная дегрануляция являются важными факторами, которые приводят к изменениям параметров микроокружения сперматогенеза, что в итоге вызывает термоиндуцированное мужское бесплодие. Это исследование является лишь первым шагом в большом проекте, целью которого является изучение различных эффектов различных компонентов микроокружения на функционирование репродуктивных органов самцов крыс.

Ступин В.О.

ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ПЕРЕФИРИЧЕСКИЕ И ЦЕНТРАЛЬНЫЕ СЕРОТОНИНОВЫЕ И ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Курьянова Е.В.)

Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева
Астрахань, Российская Федерация

Введение. Интерес к изучению роли нейромедиаторов в регуляции функций сохраняется многие десятилетия, но до сих пор неясно, как взаимодействуют центральные и периферические серотонинергические и дофаминергические механизмы при регуляции висцеральных функций.

Цель. Изучить изменения variability сердечного ритма (BCP) при воздействии на периферические и центральные серотонин- и дофаминергические структуры.

Материалы и методы. Исследования выполнены на самцах нелинейных крыс в соответствии с этическими требованиями. Для стимуляции периферических рецепторов использовали однократное введение серотонина (200 мкг/кг) и дофамина (60 мкг/кг). Стимуляцию периферических рецепторов использовали как самостоятельные воздействия, а также вызывали на фоне блокады центральных нейромедиаторных систем. Для блокады центральной серотонинергической системы (CPC) использовали кетансерин (0,1 мг/кг) и гранисетрон (0,1 мг/кг), для блокады центральной дофаминергической системы (ДФС) - SCH-23390 (0,1 мг/кг) и сульпирид (10 мг/кг), которые вводили четырехкратно внутривентрикулярно. Контрольные животные получали инъекции физиологического раствора. ЭКГ регистрировали у бодрствующих нефиксированных крыс на аппаратно-программном комплексе «Варикард», анализ BCP в программе «ИСКИМ6» («Рамена», Россия). Рассчитывали ЧСС (уд./мин), мощность волн: высокочастотных – HF (0,9 – 3,5 Гц), низкочастотных – LF (0,32 – 0,9 Гц), очень низкочастотных – VLF (0,17 - 0,32 Гц). Результаты обработаны в программе Statistica.10.0. с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты. Введение серотонина вызвало небольшой прирост ЧСС (около 5%) и усиление LF-волн до 5,9 мс², что в 2 раза ($p < 0,05$) выше контрольного, при этом доля LF-волн в спектре увеличилась на 10,2% ($p < 0,1$). Введение серотонина на фоне блокады CPC, привело к росту ЧСС на 34% ($p < 0,001$), увеличению мощности LF-волн почти до 10 мс², что выше контрольной в 3,3 раза ($p < 0,05$). Доля LF-волн в спектре выросла до 55% и стала выше контрольной на 31,4% ($p < 0,01$). Очевидно, что эффекты серотонина в виде повышения ЧСС, усиления мощности LF-волн на фоне блокады CPC проявились сильнее.

Введение дофамина почти не изменило ЧСС (снижение на 2-3%), вызвало тренд к снижению мощности HF-волн на 32% ($p < 0,05$), что сопровождалось увеличением в спектре доли LF и VLF-волн. На фоне блокады ДФС введение дофамина привело к снижению ЧСС на 18%, ($p < 0,001$), или до нормы в покое. Variability кардиоинтервалов усилилась во всех диапазонах: HF и LF – на 17-22%, а VLF – на 55% ($p < 0,1$), в результате, ригидность ритма, формирующаяся при блокаде центральной ДФС, стала немного слабее. То есть, на фоне блокады центральной ДФС дофамин проявил способность не только снижать ЧСС, но и повышать мощности всех волн спектра, особенно VLF-волн.

Выводы. Периферические эффекты серотонина и дофамина могут изменяться при комбинации их с воздействием на центральные серотонинергические и дофаминергические структуры. Эффекты серотонина на фоне блокады CPC усиливаются, особенно в отношении мощности LF-волн, связанных с колебаниями артериального давления. В серии с дофамином на фоне блокады ДФС проявляется его способность ослаблять тахикардию и ригидность ритма, поддерживать variability

кардиоинтервалов на всех частотах, но особенно VLF. Результаты имеют значение для специалистов, использующих моноамины и их аналоги в экспериментальной и клинической практике.

Сушкевич Б.М.

ПЕРЕСТРОЙКИ В НОЦИЦЕПТИВНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ЯДЕР ШВА, ИНДУЦИРУЕМЫЕ КИШЕЧНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ

(Научный руководитель – д.б.н. Любашина О.А.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Нарушениям в супраспинальных, в частности, серотонин-зависимых, механизмах контроля болевой информации от органов брюшной полости отводят ведущую роль в патогенезе хронических абдоминальных болевых синдромов, развивающихся после перенесенных органических заболеваний. Однако конкретные функциональные перестройки в серотонинергических структурах мозга, которые могут быть инициированы периферической патологией и сохраняться после неё, до настоящего времени остаются неясными.

Цель. Выявление перестроек в нейрональных реакциях большого (БЯШ) и дорсального (ДЯШ) ядер шва на висцеральные и соматические болевые сигналы, которые возникают после перенесенного воспаления толстой кишки (колита).

Материалы и методы. Работа выполнена на анестезированных (уретан 800 мг/кг, α -хлоралоза 60 мг/кг, в/б) взрослых самцах крыс линии Вистар: здоровых и перенесших колит. Последний вызывали трансректальным введением в ободочную кишку спиртового раствора пикрилсульфониевой кислоты (TNBS, Sigma-Aldrich, США; 20 мг в 0,25 мл 50% этанола). Опыты начинали через 30-45 дней после инъекции, после исчезновения признаков колита. Висцеральное болевое раздражение состояло в растяжении колоректальной области толстой кишки резиновым баллоном, раздуваемым воздухом до давления 80 мм.рт.ст. с помощью шприцевого насоса ДШ-09 (Висма-Планар, Беларусь). Соматическую боль инициировали путем механического сдавливания хвоста зажимом, контролируемым алгезиметром (Bioseb SAS, France). Импульсные реакции нейронов ядер шва на 30-секундные болевые раздражения регистрировали внеклеточно вольфрамовыми микроэлектродами (1 мкм, 1 МОм; World Precision Instruments, США). Визуализацию и обработку сигналов производили соответственно в программах Audition 3 (Adobe Corp,

США) и Spike 2 (CED, Великобритания). Статистический анализ результатов выполняли в программе Origin 2017 с использованием непараметрических тестов.

Результаты. В исследуемых ядрах шва выявлены четыре группы нейронов: 1) отвечающие повышением частоты разрядов только на соматическое болевое раздражение (соматические), 2) возбуждающиеся только при висцеральной болевой стимуляции (висцеральные), 3) реагирующие возбуждением на оба раздражения (общие) и 4) отвечающие торможением активности на любой из стимулов (тормозящиеся). По сравнению со здоровыми животными у крыс, перенесших колит, в БЯШ была отмечена повышенная доля тормозящихся нейронов при уменьшенном количестве клеток, возбуждающихся на разные виды болевых стимулов. При этом в БЯШ наблюдалось усиленное по сравнению с нормой торможение нейронов при болевом растяжении перенесшей воспаление кишки и возросшее нейрональное возбуждение в ответ на сдавливание незатронутого патологией хвоста. В свою очередь, в ДЯШ постколитных животных доля тормозящихся, как и висцеральных нейронов, была снижена, но увеличилось представительство соматических и общих групп клеток. Это сопровождалось усилением неселективных реакций на висцеральные и соматические болевые стимулы у нейронов ДЯШ общего типа и повышением реактивности к сдавливанию здорового хвоста у его соматических нейронов.

Выводы. Для постколитного периода характерны нарастание ноцицептивного нейронального торможения в БЯШ, которое может ослаблять его функции в системе эндогенной анальгезии, и усиление процессов неселективного ноцицептивного возбуждения в ДЯШ, способствующее активации им неспецифических эмоционально-аффективных и когнитивных реакций на разные виды боли.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00151, <https://rscf.ru/project/23-25-00151/>.

Тропникова А.А.¹ Буйнова Е.В.¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЫМА ТОРФЯНЫХ ПОЖАРОВ НА ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ КРЫС

(Научный руководитель – к.б.н. Вокина В.А.)

¹ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований
Ангарск, Россия

Введение. В настоящее время особую актуальность приобретает проблема природных пожаров, ставших регулярным событием в современном мире. Торфяной дым, представляющий собой сложную многокомпонентную смесь токсических веществ и твердых частиц, распространяется на большие расстояния от первоначального источника возгорания, зачастую пересекая географические границы. Способность ультрадисперсных

твердых частиц (PM_{2.5}) проникать в глубокие отделы легких, приводит не только к развитию и осложнению респираторных заболеваний, но и индуцирует отрицательное влияние на сердце, мозг и репродуктивные органы. Кроме того содержание в торфяном дыме веществ, обладающих репро и генотоксическим действием определяет необходимость исследования здоровья потомства полученного от самок после ингаляционного воздействия в период полового созревания.

Цель. Цель заключалась в исследовании влияния дыма от торфяных пожаров на постнатальное развитие потомства крыс

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 24 крысах родительского поколения массой 120г и 61 крысах потомства первого поколения. В возрасте 45 дней, что соответствует периоду овогенеза самок белых крыс, осуществляли моделирование интоксикации опытной группы (6 самок) продуктами термодеструкции торфа в течение 4 часов. Концентрация монооксида углерода и твердых частиц PM_{2.5} в воздухе экспозиционной камеры составляли 29 мг/м³ и 0,4 мг/м³, что соответствует литературным данным по результатам реальных замеров в воздухе населенных мест в период задымления от природных пожаров. Контрольным животным(6 самок) подавался воздух. В возрасте 3 месяцев опытных и контрольных животных спаривали с интактными самцами для получения потомства. Обследование потомства проведено в первые три недели жизни и включало в себя оценку массы тела, скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов, а так же видоспецифического поведения в тесте «открытое поле».

Результаты. В ходе исследования было выявлено статистически значимое увеличение массы тела на 4,7,14 и 21 день жизни у особей из потомства опытных животных на 20-30%, относительно контроля. Кроме того, у данных животных наблюдалось отставание в созревании сенсорно-двигательных рефлексов. Так, в тестах «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва» и «переворачивание в свободном падении» лишь 31, 41 и 38 % особей демонстрировали формирование рефлекса, тогда как животные контрольной группы демонстрировали 100% выполнение данных тестов.

При обследовании потомства в «открытом поле» на 2, 3 и 5 день жизни зафиксировано значительное снижение двигательной активности потомства опытных животных относительно контроля.

Выводы. Результаты проведенного эксперимента, показали, что однократное воздействие торфяного дыма на белых беспородных крыс-самок в период полового созревания, приводит к выраженным нарушениям постнатального развития у потомства, проявляющимся в виде повышения массы тела, отставания сроков созревания сенсорно-двигательных рефлексов, а также снижению локомоторной активности.

ЭФФЕКТЫ МИКРОЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ИНФРАЛИМБИЧЕСКОЙ КОРЫ КРЫСЫ НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ АНЕСТЕТИКА «ЗОЛЕТИЛ»

(Научный руководитель – д.б.н., проф., в.н.с. Александров В.Г.)

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук

² Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Микроэлектростимуляция головного мозга является важной методикой, которая используется при изучении роли коры больших полушарий в контроле автономных функций. Установлено, в частности, что стимуляция инфраламбической коры (ИЛК) в условиях анестезии уретаном приводит к падению артериального давления (АД) и снижению минутного объема дыхания (МОД). Однако, можно предполагать, что эффекты микроэлектростимуляции коры могут зависеть от используемого анестетика.

Цель. Изучение реакций систем дыхания и кровообращения на микроэлектростимуляцию инфраламбической коры (ИЛК) крысы в условиях общей анестезии ветеринарным препаратом «Золетил».

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах крыс линии Wistar (250–270 г; n=7). Для премедикации использовали ксилазин («Ксила», в/б, 20 мг/кг), через 10 минут после этого вводили золетил (в/б, 7,5 мг/кг). В ходе хирургической подготовки производили трахеостомию и катетеризацию бедренной артерии. Температуру тела животного измеряли и поддерживали на уровне 37 градусов. Регистрировали пневмотахограмму и АД в бедренной артерии; рассчитывали среднее АД (АД_{ср}), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО) и минутный объем дыхания (МОД). ИЛК стимулировали прямоугольными импульсами тока отрицательной полярности (50 имп/с, амплитуда 50–200 мкА, длительность 10 с).

Результаты. Микроэлектростимуляция ИЛК вызывала реакцию сердечно-сосудистой системы в виде кратковременного снижения АД и ЧСС, которые возвращались к исходным величинам после окончания стимуляции. АД_{ср} уменьшалось в среднем на $11,9 \pm 1,5$ мм рт. ст., т.е. на 13,08% по сравнению со значениями до начала стимуляции ИЛК. ЧСС снижалась в среднем на $10,2 \pm 2,7$ уд/мин, что было на 4 % меньше значений, зафиксированных на последней секунде перед началом стимуляции. Система дыхания реагировала на микроэлектростимуляцию ИЛК увеличением ЧД на $25,5 \pm 10,9$ дых ц/мин и ДО на $1,19 \pm 0,26$ мл (увеличение на 45% и 77% соответственно). При этом происходил рост МОД на $105 \pm 22\%$ от исходных значений. Указанные различия были достоверны при $p < 0,05$. Таким образом, микроэлектростимуляция ИЛК на фоне золетилового наркоза вызывала снижение показателей состояния сердечно-сосудистой системы и увеличение вентиляции легких.

Выводы. Микроэлектростимуляция ИЛК в условиях общей анестезии золетилом вызывала реакции систем дыхания и кровообращения, имеющие определенные

особенности по сравнению с реакциями, которые регистрируются при использовании уретана.

Федорова А.А.

УАБАИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ЭПИТЕЛИЯ КИШКИ КРЫСЫ, ВЫЗВАННОЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Марков А.Г.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Нарушение тканевых барьеров является одной из причин дисфункции различных органов. Ключевую роль в обеспечении барьерных свойств органов играют трансмембранные белки плотных контактов из семейства клаудина, а также окклюдин и трицеллюлин, обеспечивающие селективную проницаемость для ионов и макромолекул. Актуальной задачей является поиск эндогенных соединений, предотвращающих нарушение барьерной функции эпителия. Решающий вклад в формирование эпителиального фенотипа клеток вносит Na,K-АТФаза. В качестве инструмента для изучения вклада этого молекулярного комплекса в функции эпителиальных барьеров используют эндогенные аналоги кардиотонических стероидов. В частности, было показано, что специфический лиганд Na,K-АТФазы убаин влияет на молекулярную организацию плотных контактов в эпителиальных клетках кишечника крысы. Для полноценного изучения регулирующих влияний различных факторов часто используют модели нарушения функций органов. Использование липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий, присутствующих в просвете кишки, является широко используемой моделью нарушения барьерных свойств эпителия путем изменения молекулярного состава плотных контактов. Предполагается, что в модели ЛПС-индуцированного нарушения барьерной функции эпителия кишки убаин будет играть протекторную роль.

Цель. Исследование роли убаина в качестве протектора при ЛПС-индуцированном нарушении барьерных свойств эпителия тощей и толстой кишки крысы.

Материалы и методы. Работа выполнена на самцах крыс Вистар 180-200 г. Крысам в течение 4-х дней ежедневно вводили убаин (в/б, 1 мг/кг). Контрольным животным вводили 0.9% NaCl. На 4-ый день через 2 часа после введения убаина или физиологического раствора крысам вводили ЛПС (1 мг/кг) для моделирования условий ЛПС-индуцированного нарушения барьерной функции кишки. Через 24 часа после введения ЛПС крыс декапитировали, извлекали ткань тощей и толстой кишки. В камере Уссинга оценивали трансэпителиальное сопротивление (ТЭС) и проницаемость для флуоресцеина натрия. Часть ткани тощей и толстой кишки была заморожена для

исследования уровня белков плотных контактов (клаудин-1, -2, -3, -5, -8, окклюдин и трицеллюлин) методом Вестерн-блот.

Результаты. ЛПС вызывал нарушения характерные для синдрома «повышенной проницаемости эпителия» в тонкой кишке крысы. Это выражалось в уменьшении ТЭС и в увеличении парацеллюлярной проницаемости для флуоресцеина натрия. Эти функциональные нарушения барьерных свойств эпителия сопровождались уменьшением уровня белков, которые вносят вклад в непроницаемость эпителия для ионов и макромолекул через эпителий. В толстой кишке ЛПС вызывал увеличение содержания клаудина-2, формирующего пору для перемещения воды.

Предварительное введение убаина крысам полностью предотвращало снижение ТЭС и увеличение парацеллюлярной проницаемости для флуоресцеина натрия в тощей кишке. Убаин предотвращал изменение уровня белков плотных контактов, вызванное введением ЛПС. В частности, убаин препятствовал уменьшению уровня клаудина-1 и -8, обеспечивающих непроницаемость эпителия для ионов, и снижению уровня трицеллюлина, который обеспечивает межклеточный транспорт для макромолекул. В толстой кишке применение убаина перед ЛПС предотвращало увеличение уровня «порообразующего» клаудина-2.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что убаин в наномолярных концентрациях предотвращает ЛПС-индуцированное нарушение барьерной функции эпителия путем изменения уровня белков плотных контактов тощей и толстой кишки крысы. Работа поддержана грантом РФФ 18-15-00043.

Холова Г.И.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА САМЦОВ КРЫС В ПЕРИОД СПЕРМАТОГЕНЕЗА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ПОТОМКОВ

(Научный руководитель – д.б.н. Ордян Н.Э.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Многочисленные экспериментальные и клинические данные указывают на значимое влияние неблагоприятных факторов на организм отца, проявляющееся в различных нарушениях физиологических функций у их потомков. Особое место в ряду таких неблагоприятных факторов, занимают те, которые приводят к изменению гормонального баланса. Развитие посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) связано с воздействием сильного травматического стресса. В результате развивается тревожная патология, сопровождающаяся существенным нарушением активности гипофизарно-адренкортикальной системы: снижением базального уровня глюкокортикоидов на фоне повышенной стрессорной реактивности системы.

Цель. Цель исследования заключалась в проверке гипотезы о том, что ПТСР, которым отцы страдают в репродуктивном возрасте, может негативно сказываться на поведенческом фенотипе их потомков.

Материалы и методы. Для моделирования ПТСР в эксперименте использовали парадигму «стресс-рестресс», создающий у самцов сниженный уровень кортикостерона в крови не менее 10 дней. Потомство получали от стрессированных самцов и интактных самок после полного цикла сперматогенеза. У взрослых потомков обоего пола, полученных от стрессированных самцов крыс, исследовали поведенческий фенотип: ориентировочно-исследовательская активность (тест «открытое поле»), уровень тревожности (тест приподнятый крестообразный лабиринт), депрессивность поведения (тест «вынужденное плавание») и память (тест «реакция пассивного избегания»). В качестве механизма влияния стресса отца на поведенческий фенотип потомков рассматривали мозговой инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР2). В гиппокампе и префронтальной коре определяли экспрессию гена ИФР2 (Igf2) методом ПЦР в режиме реального времени. Контролем служили потомки интактных самцов и самок.

Результаты. Обнаружено влияние ПТСР-подобного состояния самцов отцов на поведенческий фенотип потомков мужского пола, что проявлялось в снижении двигательной активности, повышении уровня тревожности, усилении депрессивности поведения и ухудшение памяти по сравнению с животными контрольной группы. Указанные изменения поведенческого фенотипа самцов – потомков сопровождалось снижением экспрессии Igf2 в изученных структурах мозга. При этом у самок – потомков стрессированных самцов - существенных изменений в поведении и экспрессии Igf2 не обнаружено.

Вывод. ПТСР-подобное состояние самцов отцов в период сперматогенеза оказывает преимущественное влияние на поведенческий фенотип потомков мужского пола, что может быть связано со снижением экспрессии гена ИФР2 в мозге.

Чернышова А.В.

ВАЖНОСТЬ ОЦЕНКИ ГОРМОНОВ НА ЭТАПЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ ТЕСТОСТЕРОНА, СОМАТОТРОПИНА И КОРТИЗОЛА

(Научный руководитель – д.м.н., Макарова М.Н.)

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИЙ»
Кузьмоловский, Российская Федерация

Введение. Доклинические исследования являются важной частью регистрационного досье любого лекарственного препарата. Несмотря на необходимость проведения полного цикла исследований, регуляторные документы не включают в себя

обязательную оценку влияния препарата на функционирование эндокринной системы. Сведения о нормальном уровне различных гормонов у лабораторных животных разных видов в литературе встречаются крайне редко и существенно разнятся между собой. Еще одним важным фактором является существенная вариабельность уровня некоторых гормонов в зависимости от пола, возраста и времени суток.

Цель. Оценка уровня тестостерона, соматотропина и кортизола у лабораторных животных с учетом возраста, пола и циркадианных ритмов.

Материалы и методы. В настоящем исследовании были изучены следующие гормоны: тестостерон, соматотропин и кортизол. Для оценки уровня тестостерона производили отбор крови из хвостовой вены у самцов крыс в течение циркадианного ритма (на протяжении 25 ч). Соматотропин определяли в крови самок мышей в возрасте от 2 до 8 недель. Концентрацию кортизола в крови определяли у самцов кроликов. Анализ уровня гормонов выполняли при помощи соответствующих коммерческих наборов.

Результаты. Тестостерон – андрогенный гормон, который обладает широким спектром физиологических функций, оказывая влияние на многие органы, в первую очередь на мужские половые гормоны и репродуктивную систему. Средняя максимальная концентрация тестостерона в крови крыс в эксперименте составила 15 нмоль/л, пик приходился на полдень. Полученные данные по данному гормону у крыс были близки к клиническим значениям по своей амплитуде: пик концентрации гормона у человека приходится на утреннее время, далее в течение дня постепенно снижается. Соматотропин (СТГ) – гормон роста. Он ответственен не только за рост костей, развитие органов, метаболизм и энергетический гомеостаз, но и является одним из факторов регуляции полового созревания и фертильности у мужчин и женщин. Максимальная концентрация соматотропного гормона приходилась на возраст мышей 3 недели (2,79 нг/мл), затем с увеличением возраста концентрация соматотропина снижалась. Установленные в эксперименте высокие концентрации СТГ у самок мышей в данном возрасте соответствовали началу полового созревания, которое характеризуется активацией оси гипоталамус-гипофиз-гонады и, соответственно, изменением уровней гонадотропина и половых стероидов в крови. Кортизол – гормон, который защищает организм от стресса, регулирует уровень артериального давления, участвует в обмене белков, жиров и углеводов, также участвует в регуляции роста. Так же, как и у тестостерона, концентрация кортизола зависит от времени суток – утром концентрация гормона выше. Как и в клинической практике, уровень кортизола меняется с течением времени – чем взрослее кролик, тем выше концентрация гормона в крови (181 нмоль/л у неполовозрелых кроликов и 648 нмоль/л у взрослых особей).

Выводы. Полученные данные в отношении гормонов важны для разработки дизайна экспериментов. В зависимости от того в какое время суток введут лекарственное вещество или индуктор патологии или воздействуют фактором стресса, а также в какое время заберут биологический материал, будет зависеть результат эксперимента. На

показатели также влияют возраст и пол животных. Высокая вариабельность показателей может привести к статистически значимым различиям. В связи с этим при планировании эксперимента, требующего изучения уровня гормонов, необходимо увеличивать выборку животных, проводить отбор животных в эксперимент, а также планировать и контролировать забор биологического материала в одно и то же время.

Шигалугова Е.Д.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПТСР ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМОК КРЫС В ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОТОМКОВ

(Научный руководитель – д.б.н. Ордян Н.Э.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время в мире остро стоит проблема выявления факторов, которые повышают предрасположенность к развитию психических заболеваний, вызванных сильными психоэмоциональными стрессорами. К таким заболеваниям относится посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Как известно, женщины страдают ПТСР с момента начала беременности и до одного года после родов, что может напрямую предрасполагать к осложнениям при родах, негативно влиять на потомков и увеличивать риск развития психических заболеваний в последующей жизни, «программируя» особый профиль активности гипофизарно-адренокортикальной системы (ГАС). Повышенная стрессорная реактивность также может вносить свой вклад в тяжесть течения ПТСР.

Цель. Цель настоящего исследования состояла в изучении «программирующего» влияния ПТСР-подобного состояния беременных самок крыс, характеризующихся повышенной стрессорной реактивностью ГАС, на гормональные функции их половозрелых потомков.

Материалы и методы. В качестве самок с повышенной стрессорной реактивностью использовали пренатально стрессированных животных, родившихся от матерей, которых подвергали ежедневному иммобилизационному стрессу в течение последней недели гестации. Самок делили на две группы, у одной из которых формировали ПТСР-подобное состояние в модели «стресс-рестресс». На 10 день после рестресса самок обеих групп спаривали с интактными самцами. На 20 день беременности у части самок и плодов определяли уровень кортикостерона в крови. У взрослых потомков оценивали стрессорную реактивность ГАС по содержанию в крови кортикостерона, а также уровень глюкокортикоидных рецепторов в мозге методом количественной иммуноцитохимии.

Результаты. Показано, что ПТСР-подобное состояние пренатально стрессированных матерей вызывает на 20 день беременности повышение уровня кортикостерона как в крови матерей, так и в крови плодов, приводит к снижению базальной активности ГАС у потомков обоего пола, а у потомков самок дополнительно увеличивает чувствительность ГАС к сигналам отрицательной обратной связи. Нарушения активности ГАС потомков сопровождается изменением экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и медиальной префронтальной коре.

Вывод. Исследования свидетельствуют о негативном влиянии ПТСР-подобного состояния при беременности на характер базальной и стрессорной активности ГАС потомков.

Широков Е.А.^{1,2}, Никитина В.А.², Шварц А.П.³, Трофимов А.Н.²

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ЗАДАВАЕМОГО КУРСОВЫМИ ВВЕДЕНИЯМИ ИЛ-1В ИЛИ ЛПС, НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В МОЗГЕ КРЫС ПОРОДЫ ВИСТАР

(Научный руководитель – д.б.н. Карпенко М.Н.)

¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

²Институт экспериментальной медицины

³Институт эволюционной физиологии и биохимии им. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Инфекционные заболевания и воспалительный стресс, перенесенные на ранних этапах постнатального развития, могут приводить к нарушениям в развитии ЦНС и формировать предрасположенность к возникновению когнитивных дисфункций и нейропсихиатрических расстройств на дальнейших этапах жизни. Ключевыми факторами, опосредующими такое воздействие являются различные провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин (ИЛ)-1 β , а изменение экспрессии генов нейропластичности является одним из молекулярных механизмов, обеспечивающих обозначенные нарушения. К числу продуктов таких генов относятся белки-факторы роста: BDNF и FGF-2; а также компоненты протеолитической системы мозга: протеаза MMP-9 и ее ингибитор TIMP-1. На сегодняшний день для моделирования раннего постнатального воспалительного стресса чаще всего используется модель введения бактериального липополисахарида (ЛПС) грызунам, при этом прямое сравнение влияния введений ЛПС и ИЛ-1 β на экспрессию генов нейропластичности не производилось.

Цель. Изучить и сравнить острый и отложенные эффекты введений умеренно-пирогенных доз ЛПС и ИЛ-1 β крысам породы Вистар в течение 3-й недели жизни на уровни экспрессии генов *Bdnf*, *Fgf2*, а также отношения уровней экспрессии *Mmp9* к

Timp1, в тканях медиальной префронтальной коры (мПФК) и дорзального гиппокампа (ДГ).

Материалы и методы. Работа проведена на самцах крыс породы Вистар разделенных на три группы: 1) ИЛ-1 β (1 мкг/кг/день ИЛ-1 β i.p., P15-21), 2) ЛПС (25 мкг/кг/день ЛПС i.p. P15, 18, 21), 3) контроль (физ. р-р. i.p., P15-21). Для изучения острых эффектов образцы тканей мПФК и ДГ забирали через 2 часа после завершения курса введений, для изучения отложенных – в половозрелом возрасте (2,5 мес). Уровень экспрессии исследуемых генов (Bdnf, Fgf2, Mmp9, Timp1) измеряли методом обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-кПЦР). В качестве референсных генов для анализа использовали два наиболее стабильно экспрессируемых из числа генов-кандидатов (Actb, Gapdh, B2m, Rpl13A, Sdha, Ppia, Hprt1, Pgk1, Ywhaz), отбор производили с помощью утилиты RefFinder. Статистическая обработка результатов: дисперсионный анализ и апостериорное попарное сравнение, $p < 0,05$.

Результаты. Для каждой рассмотренной комбинации экспериментальных условий были определены наборы из двух референсных генов: мПФК крысят - Pgk1 и B2m; мПФК взрослых животных – Hprt1 и B2m; ДГ крысят – B2m и Rpl13a; ДГ взрослых животных – Pgk1 и Ppia. При этом во всех рассмотренных случаях наименьшую стабильность экспрессии показывали гены Actb и Gapdh. Было установлено следующие факты: введения ИЛ-1 β , но не ЛПС приводят к повышению уровня экспрессии гена Fgf2 в мПФК через 2 часа после завершения курса введений; введения ЛПС, но не ИЛ-1 β приводят к снижению экспрессии Fgf2 в ДГ и мПФК взрослых животных а также к снижению отношение уровней экспрессии Mmp9 и Timp1 в ДГ взрослых животных.

Выводы. В результате данной работы было установлено, что модели раннего постнатального воспалительного стресса, задаваемые введениями умеренно-пирогенных доз ИЛ-1 β и ЛПС приводят к дифференциальному изменению экспрессии различных генов нейропластичности, что свидетельствует о необходимости проявлять осторожность при сравнении результатов, полученных при использовании данных моделей.

СЕКЦИЯ «БИОХИМИЯ»

Ветровой О.В., Стратилов В.А.

ПОВЫШЕННАЯ СКЛОННОСТЬ К НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС, ПЕРЕЖИВШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ, ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ РАЗЛИЧИЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ЗАВИСИМОЙ ЭКСПРЕССИИ *chrna7* В СТРУКТУРАХ МЕЗОЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

(Научный руководитель – д.б.н., в.н.с., Тюлькова Е.И.)

Институт Физиологии им. И.П.Павлова Российской Академии Наук;
Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. На сегодняшний день накоплено множество данных о наследственных факторах предрасположенности к аддикциям, а также получены убедительные доказательства существенной роли нарушений пренатального развития в формировании склонности к потреблению наркотических веществ. Анамнезы пациентов указывают на роль пренатальной гипоксии и стресса матери во время созревания мозга плода в формировании нарушений развития лимбической системы, но до сих пор не достигнуто понимание конкретных механизмов.

Цель. Целью работы были оценка влияния пренатальной гипоксии (ПГ) на склонность к потреблению никотина и выраженность синдрома отмены у взрослых крыс, а также анализ экспрессии глюкокортикоидных рецепторов (ГР) и никотинового ацетилхолинового рецептора 7 типа (*chrna7*) в структурах лимбической системы.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на взрослых 3-месячных самцах крыс линии Вистар, переживших ПГ (тяжелая гипобарическая гипоксия, 3 сеанса по 3 часа при 180 мм.рт.ст. с интервалами в 24 часа) на 14, 15 и 16-е сутки эмбрионального развития. Определяли склонность к потреблению никотина в условиях свободного выбора, а также выраженность аверсивного поведения в тесте избегания места после хронического двухнедельного введения никотина при помощи осмотических помп. В гиппокампе,

префронтальной коре, амигдале и прилежащем ядре стриатума (NAc) определяли белковую экспрессию ГР методом вестерн блот, а также количество мРНК ГР (*nr3c1*) и *chrna7* методом ПЦР в реальном времени. В качестве маркера эффективности глутаматной и дофаминовой иннервации NAc измеряли долю фосфорилирования белка DARPP-32. **Результаты.** Крысы, пережившие ПГ, во взрослом возрасте отличаются повышенной предрасположенностью к потреблению никотина в условиях свободного выбора, а также после хронического потребления никотина в отличие от контрольных животных демонстрируют признаки выраженной зависимости и синдрома отмены. В NAc ПГ крыс выявлено увеличение фосфорилирования активируемого дофамином и супрессируемого глутаматом белка DARPP-32 при отсутствии изменений количества дофамина и дофаминовых рецепторов 1го типа. В гиппокампе и префронтальной коре, структурах мозга, иннервирующих NAc, ПГ крыс наблюдается снижение экспрессии ГР и ГР-зависимой транскрипции *chrna7* по сравнению с контролем, в то время как в амигдале, структуре мозга, ингибирующей NAc, изменений экспрессии ГР и *chrna7* не выявлено. В NAc ПГ экспрессия ГР не отличается от контроля, однако количество мРНК *chrna7* значительно превышает контрольные значения.

Выводы. Таким образом можно заключить, что пренатальная гипоксия вызывает опосредованное нарушениями активности глюкокортикоидной системы в корковых структурах мозга ослабление глутаматной иннервации вентрального стриатума, что предопределяет «размыкание» взаимосвязи между выработкой программы действий структурами лимбической системы и дофаминовым подкреплением, тем самым предопределяя склонность к никотиновой зависимости. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №20-75-00003.

Винель П.К., Носкова В.С.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СЕЛЕГИЛИНА НА АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

(Научный руководитель – д.м.н., доц., заведующий кафедрой Биохимии им. Р.И. Лифшица Синецкий А.И.)
Южно-Уральский государственный медицинский университет
Челябинск, Российская Федерация

Введение. Исследования моноаминоксидаз (MAO) сосредоточены на их роли в обмене моноаминов в ЦНС, хотя в периферических органах оба изофермента выполняют важные функции при физиологических состояниях и при патологии. Расширяются и возможности применения ингибиторов MAO, но органоспецифичности их действия и изменениям ингибирующих эффектов при различных заболеваниях уделяется мало внимания. В настоящей работе изучено влияние селегилина на изменения активности MAO в ЦНС и периферических тканях крыс линии Wistar при аллоксановом диабете.

Цель. Выявление аллоксан-индуцированных тканеспецифичных изменений активности моноаминоксидаз при предварительном введении селегилина гидрохлорида.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 40 крысах Wistar, разделённых на 4 группы (n=10): (i) «Контроль» (NaCl 0,9%); (ii) «Селегилин» (селегилина гидрохлорид 5 мг/кг трехкратно, ежедневно, подкожно); (iii) «Аллоксан» (аллоксана моногидрат, 163 мг/кг однократно, внутривенно); (iv) «Селегилин + аллоксан» (аллоксана моногидрат после предварительного трехкратного ежедневного введения селегилина). Через 72 часа после индукции аллоксанового диабета производилось взятие биоматериала для исследований, определялся уровень гликемии. В препаратах митохондриальных мембран изучаемых тканей определяли активности MAO.

Результаты. Селегилин при изученном режиме введения проявил свойства неселективного ингибитора MAO в коре, стволе и мозжечке. Наименьшее снижение активности показано для MAO-A ствола мозга. При введении аллоксана наблюдали тенденцию к повышению активности обеих изоформ во всех исследуемых отделах головного мозга. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем гликемии и активностью MAO-A в стволе, MAO-B в мозжечке, но не в коре головного мозга крыс группы «Аллоксан». В печени животных группы «Селегилин» достоверного снижения активности MAO не выявлено, что может быть связано с высокой скоростью обновления фермента в гепатоцитах. Между активностью MAO-B печени и уровнем гликемии в группе «Аллоксан» наблюдали прямую корреляционную зависимость. В почках селегилин продемонстрировал свойства селективного ингибитора MAO-B (значимое снижение активности MAO-B на 63%, MAO-A на 32% в группе «Селегилин»). Дополнительное введение аллоксана (группа «Селегилин + аллоксан») ограничивало эти эффекты. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем глюкозы крови и активностью MAO-B в почках в группе «Аллоксан». В поджелудочной железе выявлено выраженное аллоксан-индуцированное снижение активности MAO-B, как на фоне предварительного введения селегилина, так и без ингибирования MAO, что объясняется таргетным цитотоксическим действием аллоксана. В миокарде крыс группы «Селегилин+аллоксан» наблюдали снижение активности MAO-A и MAO-B в сравнении с группой «Аллоксан», что может свидетельствовать об отсутствии селективности селегилина (при изученном режиме введения) в отношении этой ткани и низкой скорости восстановления активности фермента при введении аллоксана.

Выводы. Результаты исследования краткосрочных эффектов аллоксана (72 часа) в условиях предварительного фармакологического ингибирования MAO согласуются с данными литературы о разносторонних взаимосвязях между инсулиновой сигнализацией и активностью MAO как важными звеньями патогенеза метаболического синдрома и сахарного диабета.

Грачева Е.С., Набиуллина Р.М., Мухаметзянова З.Р.

**ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ ФИБРИНА У ПАЦИЕНТОВ С
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ
ТЯЖЕСТИ МЕТОДОМ ТУРБИДИМЕТРИИ**

Введение. Гиперкоагуляция является распространённым осложнением при SARS-CoV-2. Данное заболевание предрасполагает пациентов к тромботическим и тромбоэмболическим событиям из-за чрезмерного воспаления, активации и повреждения эндотелиальных клеток, активации тромбоцитов и гиперкоагуляции. Результатом полимеризации фибрина является формирование фибриновых волокон в форме разветвлённой трёхмерной сети, обеспечивающей механическую прочность тромбов. Представляют интерес поэтапные процессы полимеризации фибринового сгустка с целью изучения особенностей формирования тромбов при различных изменениях в свёртывающей системе у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Цель. Изучить процессы фибринообразования у пациентов с коронавирусной инфекцией и отследить закономерности изменений в зависимости от степени тяжести.

Материалы и методы. Произведен анализ образцов 213 пациентов с SARS-CoV-2 (37 с легким течением, 101 со средней тяжестью и 75 с тяжелым течением) и 27 здоровых добровольцев. Всем участникам проведены рутинные исследования коагулограммы, а также исследование полимеризации фибринового сгустка методом турбидиметрии. Пациентам с SARS-CoV-2 также выполнены исследование белков острой фазы воспаления и общий анализ крови. При анализе турбидиметрической кривой определяли lag-период, соответствующий времени генерации тромбина и образования протофибрилл; скорость полимеризации – повышение оптической плотности на отрезке её нарастания в единицу времени, которая характеризует скорость латеральной агрегации и формирования волокон фибрина; максимальная оптическая плотность при данной длине волны, определяемая количеством полимеризованного белка и толщиной фибриновых волокон. Обработку и графическое представление результатов турбидиметрии проводили с использованием программы OriginLab 2021, статистический анализ результатов – с использованием программы STATISTICA.

Результаты. Основываясь на полученные данные лабораторных показателей, отмечается значительное повышение концентрации D-димера ($5,39 \pm 1,7$ мг/л, $N < 0,5$ мг/л). Количество тромбоцитов (PLT, $N = 200-400 \cdot 10^9$ /л) умеренно снижено (PLT $< 200 \cdot 10^9$ /л отмечено у 60 –75% пациентов), и выявлено продолжающееся снижение PLT, с ухудшением самочувствия пациента (пациенты с тяжелым течением $151,2 \pm 49,4 \cdot 10^9$ /л). Незначительно повышен фибриноген ($4,8 \pm 1,1$ г/л, $N = 2-4$ г/л) независимо от тяжести течения. Как «белки острой фазы воспаления» пропорционально тяжести заболевания повышаются CRP ($101,9 \pm 29,3$ мг/л, $N < 5$ мг/л) и ферритин ($376 \pm 81,8$ мкг/л, $N = 20-250$ мкг/л). Отмечено удлинение АЧТВ у пациентов с тяжелым течением ($99,2 \pm 38,5$ сек., $N = 24-34$ сек.). Динамика турбидиметрии пациентов опытных групп значительно различается. Тяжелое течение коронавирусной инфекции отличается удлинением лаг-периода ($9,4 \pm 0,8$

мин.), достоверным снижением скорости полимеризации ($1,12 \pm 0,71$ ед ОП/с) и значительным снижением максимальной оптической плотности сгустка ($0,576 \pm 0,17$ ед ОП), что говорит о гипокоагуляции и угнетении фибринообразования. Среднетяжёлое течение заболевания, напротив, характерно укорочением lag-периода ($3,8 \pm 1,1$ мин.), но максимальная оптическая плотность сгустка также ниже, чем у контрольной группы ($1,412 \pm 0,351$ ед ОП). **Выводы.** Изучив процессы фибринообразования у опытных групп, сделали вывод о том, что свёртывающая система пациентов неблагоприятно изменена. Состояние средней степени тяжести без должной антикоагулянтной терапии может осложниться гиперкоагуляцией с последующим развитием тромбозов, а при тяжёлой форме течения заболевания SARS-CoV-2 высок риск развития геморрагических осложнений (ДВС-синдром).

Егидарова Е. Ю.

ПОИСК НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ

(Научный руководитель – д.м.н., ст. науч. сотр. Соколов А.В.)

Институт Экспериментальной Медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Аргининдеиминаза (ADI) – бактериальный фермент, который катализирует реакцию гидролиза гуанидиновой группы аргинина (Arg) с образованием цитрулина и аммония. Путь ADI активируется в случае необходимости выживания *Streptococcus pyogenes* в дефицитной по углеводам и/или слабокислой среде, а также способствует росту бактериальных биопленок и их устойчивости к антибиотикам. Учитывая роль ADI в адаптации стрептококков к изменениям окружающей среды и патогенезу, изучение потенциальных ингибиторов данного фермента, как возможных препаратов для воздействия на выживаемость микроорганизмов, является актуальной задачей.

Цель. Поиск потенциальных ингибиторов ADI и оценка их ингибирующего эффекта на ферментативную активность.

Материалы и методы. На способность ингибировать ADI были изучены 32 соединения – производные аргинина. Все соединения в зависимости от их растворимости были доведены до начальной концентрации 10 мМ водой или диметилсульфоксидом. В качестве источника ADI был использован лизат клеток штамма *S. pyogenes* M22 A1168. Для оценки ферментативной активности ADI использовалась модифицированная реакция Сакагучи, позволяющая определять содержание аргинина в среде. Исследуемую пробу (50 мкл) смешивали с 50 мкл 2 мМ Arg либо натрий-фосфатного буфера (отрицательный контроль), инкубировали пробы на шейкере при температуре 37°C, через 5 и 30 минут отбирали из них по 20 мкл и добавляли 100 мкл 1 мМ 4-хлор-1-нафтола в 2 М NaOH и затем 200 мкл 2 мМ NaOBr в 2 М NaOH. Для получения градуировочной зависимости проводили реакцию со стандартами Arg: от 0,31 мМ до 2 мМ. По разности концентрации

Arg в отрицательном контроле и смеси исследуемой пробы с 2 мМ Arg рассчитывали удельную активность ADI в мкмоль аргинина утилизированного за 1 минуту на 1 мг общего белка. Для оценки влияния потенциальных ингибиторов на активность фермента ингибитор разбавляли от 400 мкМ (5 мкл ингибитора: 95 мкл пробы с ферментативной активностью) и проводили серию двукратных разведений. Смесь инкубировали при 37°C 10 минут, добавляли 50 мкл 2 мМ Arg и инкубировали пробы на шейкере при температуре 37° С в течение 30 минут. Дальнейшая работа проводилась по описанной выше схеме.

Результаты. Исследование 32 потенциальных ингибиторов выявило как минимум 10 соединений, оказывающих ингибирующее действие на ферментативную активность ADI. Два наиболее активных были обозначены как NapArgOH (аргиниламид 6-метокси-альфа-метилнафталинуксусной кислоты) с IC50 (половинная максимальная ингибирующая концентрация) ~ 50 мкМ и ИЭМ-2047 (бензоилпропионил-аргинина нафтиламид) с IC50 ~ 39 мкМ. В дальнейшем планируется изучить влияние добавления выявленных ингибиторов ADI в питательную среду на общую жизнеспособность стрептококков и на их способность к образованию биопленок.

Выводы. В результате скрининга среди 32 химических соединений было выявлено 10 потенциальных ингибиторов ADI, два из которых представляют наибольший интерес для дальнейших исследований.

Ереско С.О., Игнатова П.Д., Скабелкин Д.А., Михайлова А.А., Ганьшина Д.А.

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ В КОРЕ МОЗГА КРЫСЯТ С ПРЕНАТАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛКОГОЛЯ

(Научный руководитель – ст. науч. сотр., к.м.н. Айрапетов М.И.; проф., д.м.н. Шабанов П.Д.)

Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Изучение нейроиммунных механизмов взаимодействий в головном мозге крысят с пренатальным воздействием алкоголя (ПВА) является актуальным направлением исследований. Имеются сведения, что ПВА оказывает влияние на содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови и мозге плода. Рифампицин снижает уровень нейровоспаления при различных патологических состояниях ЦНС, что характеризуется снижением уровня содержания медиаторов воспаления, включая провоспалительные цитокины. Представляется интересным оценить влияние рифампицина на содержание мРНК цитокинов в мозге крысят на модели ПВА.

Цель исследования. Оценить влияние рифампицина (50 мг/кг) на содержание мРНК цитокинов в головном мозге крысят с ПВА на 8-е сут. постнатального развития.
Материалы и методы. Моделирование ПВА осуществлялось посредством полупринудительного потребления самками крыс 15%-го раствора этанола со 2-ой недели беременности до окончания. Далее полученному потомству на протяжении семи суток (с 1-го по 7-ой постнатальный день) были выполнены инъекции физ. р-ра (n=4) и рифампицина (n=7, 50 мг/кг). Всего 7 инъекций. Контрольной группе крысят (n=6, без

ПВА) были выполнены инъекции физ. р-ра. Образцы префронтальной коры головного мозга выделялись на 8-е сутки постнатального развития. Суммарная РНК получена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). ОТ выполнена посредством «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). Реал-тайм ПЦР проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, РФ), смесь праймеров (BioVeagle, РФ). Данные были посчитаны методом 2ΔΔСТ и статистически обработаны. В качестве критерия достоверности использовали критерий Манна-Уитни.

Результаты. Результаты эксперимента показали наличие тенденции к повышению уровня мРНК ряда про- и противовоспалительных цитокинов (IL1β, CCL2, TNFα, IL6, IL10, IL13, TGFβ) во фронтальной коре головного мозга крысят С ПВА на на 8-ые сутки постнатального развития. Особо значимое повышение обнаружено для уровня мРНК IL10 (в 4,15 раза, p<0.05). Ряд полученных сведений согласуется с данными других исследователей. Инъекции рифампицина (50 мг/кг) снизили уровень мРНК IL1β (в 1,44 раза), CCL2 (в 1,95 раза), TNFα (в 1,4 раза), IL6 (в 1,48 раза), IL10 (в 2,65 раза). На содержание мРНК IL13, TGFβ инъекции рифампицина не оказали значимого влияния.

Выводы. ПВА приводит к изменению к повышению уровня мРНК цитокинов во фронтальной коре головного мозга крысят на 8-ые сутки постнатального развития. Рифампицин способен вносить изменения в наблюдаемые патофизиологические изменения, а учитывая его способность проникать через ГЭБ препарат представляется перспективным фармакологическим агентом для коррекции патологических изменений в ЦНС.

Кочкина О.Т.

ВЛИЯНИЕ ЭМОКСИПИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ МОЗГА КРЫС

(научный руководитель - д.м.н., доцент, зав. кафедры Биологической химии им. Р.Лифшица, Синицкий А.И.)

Южно-Уральский государственный медицинский университет
Челябинск, Российская Федерация

Введение. Ранее было показано положительное влияние эмоксипина при лечении больных с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Однако актуальным остается изучение молекулярных механизмов действия эмоксипина, что позволит разработать новые и скорректировать существующие схемы фармакотерапии.

Цель. Изучить влияние эмоксипина на дыхание интактных изолированных митохондрий мозга крыс, установить зависимость между выраженностью эффекта и концентрацией вещества.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 30 лабораторных крысах Wistar. В исследовании использовали фармацевтическую субстанцию 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина гидрохлорид (действующее вещество лекарственного препарата Эмоксипин®, производитель ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая фабрика»).

Дыхание митохондрий оценивали с помощью анализатора «Эксперт-001-4» при 37°C и постоянном перемешивании в ячейке объемом 1 мл, наполненной средой инкубацией (120 мМ KCl, 10 мМ NaCl, 2 мМ MgCl₂ • 6 H₂O, 2 мМ KH₂PO₄, 20 мМ MOPS, 1 мМ EGTA, 0,7 мМ CaCl₂, pH= 7,2). В качестве субстратов окисления использовали 10 мМ глутамат натрия и 5 мМ малат натрия. Для регистрации параметров дыхательного контроля добавляли 150 мМ АДФ. Конечная концентрация изучаемого вещества составила 10⁻³, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹ моль/л. Регистрировали скорость поглощения O₂ при окислении экзогенных субстратов (V₂), скорость потребления O₂ после добавки АДФ (V₃) и скорость потребления кислорода после истощения АДФ (V₄). Общее время регистрации параметров дыхания составило 6 минут. На основании полученных данных рассчитывали коэффициенты дыхательного контроля по Ларди-Уэллману (ДК_л = V₃/V₂) и по Чансу-Уильямсу (ДК_ч = V₃/V₄) [5]. Скорости дыхания митохондрий выражали в нанограмм-атом O₂/мин/мг белка митохондрий (нгаА O/мин/мг).

Результаты. Анализ функционального состояния митохондрий показал статистически значимое снижение субстратного дыхания (V₂) в 1,7 раз и в состоянии активного фосфорилирования (V₃) в 1,6 раз при использовании 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина гидрохлорида в концентрации 10⁻³ М, что свидетельствует о процессах разобщения окислительного фосфорилирования. Выявлено снижение поглощения кислорода в состоянии V₃ в 1,8 раз и дыхательного коэффициента по Чансу по сравнению с контролем при использовании эмоксипина в концентрации 10⁻⁶ М, что указывает на уменьшении сродства дыхательной цепи к АДФ и нарушении интактности митохондрий соответственно. Использование эмоксипина в концентрациях 10⁻⁷ - 10⁻⁹М не оказывало существенного влияния на параметры дыхания митохондрий, что было продемонстрировано и ранее.

Выводы. Эмоксипина гидрохлорид в относительно высоких концентрациях (10⁻³ – 10⁻⁶ М) оказывает разобщающее действие на процесс окислительного фосфорилирования, и не влияет на дыхание интактных митохондрий мозга крыс в концентрациях фармакокинетического диапазона (10⁻⁹ - 10⁻⁷ М).

Меламуд М. М., Ермаков Е. А.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ И КОРРЕЛЯЦИЯ С УРОВНЕМ ЦИТОКИНОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Бунева В. Н).

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук
Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Множество доказательств указывают на связь воспаления и шизофрении. Одной из причин хронического воспаления может быть увеличение в крови уровня молекулярных фрагментов, связанных с повреждением (Damage-associated molecular patterns, DAMPs). Это молекулы, высвобождаемые клетками при гибели или в

сублетальном состоянии. DAMPs запускают воспалительные реакции и в норме активируют репаративные процессы. Но иногда происходит сбой, при котором концентрация DAMPs растёт, что приводит к развитию стерильного воспаления. Однако связь между DAMPs и другими воспалительными маркерами изучена слабо.

Цель. Целью данной работы является исследование связи между концентрацией циркулирующей внеклеточной ДНК (далее вкДНК) с уровнем цитокинов в крови пациентов с шизофренией.

Материалы и методы. В исследовании использовалось 19 препаратов плазмы крови пациентов с диагнозом F20 (шизофрения), установленным в клинике НИИ психического здоровья (г. Томск), и 19 от здоровых доноров. Группы пациентов и здоровых доноров были сопоставимы по полу и возрасту. Тяжесть состояния оценивалась по шкалам PANSS (шкалы позитивных, негативных, общих психопатологических синдромов и суммарная шкала PANSS-total). Концентрация 41 цитокина оценивалась мультиплексным анализатором MAGPIX с использованием Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel на базе ЦКП «Медицинская геномика» ТНИМЦ (г. Томск). ВкДНК выделяли из плазмы набором D-blood-50. Концентрация вкДНК определялась флуоресцентной детекцией на флуориметре Qubit 4 с помощью красителя QuDye dsDNA HS Assay Kit. Также использовали ПЦР с “горячим” стартом с флуоресцентно-мечеными зондами. Референсным геном выступал ген рибонуклеазы Р человека (RP). Амплификацию проводили автоматическим анализатором Light Cycler 96. Метаанализ литературных данных по концентрации вкДНК проведен в соответствии с международными рекомендациями PRISMA 2020. Статистическая обработка результатов выполнена в программе OriginPro 2021.

Результаты. Методом флуориметрической детекции и ПЦР обнаружена тенденция к увеличению уровня вкДНК в крови пациентов с шизофренией (медиана [Q1; Q3]: 263,1 [142,7; 360,9] нг/мл) в 1,4 раза ($p=0,06$) по сравнению со здоровыми донорами (184,0 [121,1; 230,3] нг/мл). Проведенный метаанализ литературных данных объединил результаты нашего и восьми других исследований с участием 946 пациентов и 541 здорового донора и подтвердил статистически значимое увеличение (в 0,56 раз, $p < 0,00001$, с умеренной неоднородностью данных в исследованиях – $I^2 = 64,8\%$) уровня вкДНК при шизофрении. Концентрация вкДНК в плазме пациентов статистически достоверно положительно коррелировала с такими анамнестическими показателями, как возраст ($r = 0,93$; $p = 2,36 \times 10^{-4}$), длительность заболевания ($r = 0,77$; $p = 0,016$), шкала PANSS негативных синдромов ($r=0,55$, $p=0,05$) и сумме баллов по PANSS ($r = 0,82$; $p = 0,007$). Среди цитокинов уровень вкДНК положительно коррелировал с эотаксином/CCL11 ($r = 0,68$; $p = 0,042$), IL-5 ($r = 0,82$; $p = 0,024$) и IL-8/CXCL8 ($r = 0,75$; $p = 0,02$).

Выводы. Таким образом, в работе удалось подтвердить статистически достоверное увеличение концентрации вкДНК при шизофрении. Выявленная положительная корреляция между вкДНК и рядом клинических данных может указывать на участие этого DAMPs в патогенезе шизофрении. Цитокины, с уровнем которых выявлена положительная корреляция вкДНК, участвуют в рекрутинге эозинофилов и нейтрофилов. Эти клетки выбрасывают внеклеточные ловушки, содержащие вкДНК. Возможно, что дисфункция

нейтрофилов и эозинофилов, сопровождающаяся избыточным выбросом внеклеточных ловушек, связана с патогенезом шизофрении.

Орлова Е.А., Кондратов И.Г.

ПОЛУЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛИН-ПОДОБНОГО БЕЛКА Rv0431 ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЁЗА

(Научные руководители – д.м.н., акад., проф. Колесникова Л.И., д.м.н. Огарков О.Б.)

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
Иркутск, Российская Федерация

Введение. Взаимоотношения патоген-хозяин при туберкулёзе (ТБ) являются сложным примером стратегии иммунологического ускользания *Mycobacterium tuberculosis*. Белки возбудителя ТБ могут взаимодействовать с клетками иммунной системы, манипулируя иммунными реакциями. Туберкулин-подобный белок Rv0431 *M. tuberculosis* ассоциирован с клеточной стенкой и, возможно, участвует в её формировании. Функция данного белка до сих пор остаётся неизученной, однако показано, что он позволяет клеткам патогена избегать уничтожения со стороны макрофагов, а также влияет на профиль вырабатываемых ими цитокинов.

Цель. Получить растворимый очищенный препарат и провести первичную оценку иммуногенных свойств рекомбинантного туберкулин-подобного белка Rv0431 *M. tuberculosis*.

Материалы и методы. Растворимый белок получали в виде гибридного прекурсора в системе интеин-опосредованного аутосплайсинга (ИМПАСТ) в штамме *E. coli* (B834(DE3)) с использованием вектора pTYB12. Предварительно полилинкер вектора модифицировали по сайтам рестрикции *NdeI* и *SmaI* для встраивания последовательности 6×His-tag на С-конец гибридного белка. Нуклеотидную последовательность гена *Rv0431* встраивали в вектор по сайтам *NdeI* и *XhoI*. Очистку белка-прекурсора интеин-Rv0431-6×His-tag проводили в два этапа: 1) с помощью металл-аффинной хроматографии на Co-NTA смоле и 2) аффинной хроматографии на основе хитин-связывающей белковой метки с последующим аутосплайсингом для удаления интеина. Элюированный препарат рекомбинантного белка Rv0431-6×His-tag диализовали против 0,01 М фосфатно-солевого буфера pH 7,6 и анализировали с помощью электрофореза в 15 % ПААГ с 0,1 % SDS. Для исследования гуморального иммунитета к белку Rv0431 проводили стандартный ИФА 54 образцов крови пациентов, разделённых на две равные группы: условно-здоровые доноры и больные ТБ. В качестве антигена сорбировали в лунки полистирольного планшета полученный препарат рекомбинантного белка Rv0431-6×His-tag (200 нг/лунка) и далее использовали компоненты тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с

инструкцией производителя. Оптическую плотность измеряли при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения 620 нм.

Результаты. Для получения рекомбинантной конструкции, кодирующей белок Rv0431, был выбран экспрессирующий вектор рТУВ12, предварительно модифицированный встраиванием в полилинкер последовательности 6×His-tag, так как наши предыдущие исследования показали, что именно в виде прекурсора интеин- Rv0431-6×His-tag белок имеет растворимую форму. Подобная модификация позволила очистить белок в два этапа с последующим аутосплайсингом интеина и достигнуть высокой степени очистки препарата рекомбинантного белка.

С помощью ИФА был детектирован положительный сигнал от 4 образцов (1 – больной ТБ, 3 – условно-здоровые доноры). Исследование парных раститрованных сывороток подтвердило детектируемые IgG к белку Rv0431 у данных пациентов.

Выводы. Обнаруженные антитела к полученному рекомбинантному Rv0431 *M. tuberculosis* позволяют предположить, что белок проявляет антигенные свойства. Феномен серопозитивности условно-здоровых доноров, однако, требует дальнейшего изучения и может быть связан как со скрытой микобактериальной инфекцией, так и с гетерологичным иммунитетом, например, к вакцине БЦЖ.

Собянин А.В., Лукьянов И.М., Карцев Д.Д.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ФИБРИНОВОГО СГУСТКА И ФИБРИНОЛИЗА ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ТРОМБОЛИТИКОВ НА БАЗЕ МНОГОПОТОЧНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Прилепский А.Ю.)

Университет ИТМО, Международный научный центр SCAMT,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания часто сопряжены с развитием тромбоза. Особую группу риска составляют пациенты с сахарным диабетом, поскольку возможна устойчивость тромбов к фибринолизу. Поэтому изучение тромбообразования и нарушения фибринолиза для разработки новых подходов диагностики и лечения этих заболеваний представляется актуальным. Перспективным видится изучение образования фибриновых сгустков и фибринолиза на базе метода droplet microarray (DMA). Платформа для проведения экспериментов представляет собой омнифобно-омнифильный паттерн смачивания на поверхности субстрата. Таким образом, данный подход позволяет значительно сократить затраты реагентов и времени на подготовку и проведение исследования, что актуально для скрининговых методов и тестирования новых тромболитиков.

Цель. Исследовать образование фибриновых сгустков и процесса фибринолиза для поиска и тестирования новых тромболитиков на основе многопоточной тест-системы.

Материалы и методы. Формирование фибриновых сгустков проводилось на платформе DMA. Для проведения тестов были взяты стандартная контрольная плазма («Тех-контроль Н», контрольная плазма) с концентрацией фибриногена 2,5-4,1 г/л, раствор фибриногена (концентрация 16,6 мг/мл), раствор тромбина 500 НИН ед, фосфатно-солевой буфер (PBS, рН 7,2-7,4). Фибриноген выделяли из контрольной плазмы методом рециклической криопреципитации, для более точной оценки концентрации в пробе и для дальнейшего изучения гликирования. В первом опыте объем контрольной плазмы и тромбина увеличивался на 200 нл. После раскапывания плазмы и тромбина объем каждой капли довели до 2 мкл раствором PBS. Во втором опыте объем тромбина, «Тех-контроля Н» и фибриногена в каждой капле неизменен – по 200 нл. При этом объем каждой капли равен 3 мкл. Сканнер высокого разрешения применялся для получения цифровой копии массива экспериментов. Также получены изображения на оптическом микроскопе.

Результаты. Получены сканы высокого разрешения с контрастированием и изображения сгустков на оптическом микроскопе. Определено, что оптимальный объем плазмы для формирования сгустка находится в диапазоне 200-400 нл. Установлено, что капли, содержащие сгусток из плазмы, получают деформированные. Капли со сгустками из фибриногена, полученного методом рециклической криопреципитации, имели более четкий контур.

Выводы. Контрольная плазма содержала амфифильные белки (альбумины), который при попадании на омнифобные покрытия делает их смачиваемыми, повреждает паттерн, поэтому капли получились деформированные, с неровными краями. Очистка фибриногена от балластных белков плазмы привела к уменьшению смачивания поверхности, поэтому капли получились менее деформированные. Подобный подход позволяет получать растворы с более точной концентрацией фибриногена и увеличивает срок эксплуатации. Полученные результаты предполагают возможность дальнейшего исследования образования и разрушения сгустков, в том числе сформированных из гликированных белков, для поиска и тестирования новых тромболитиков.

Ткачева Н., Вавилова В.А.

БЕЛОК S100b КАК МАРКЕР ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЙ НА ГРЫЗУНАХ

(Научный руководитель – к. х. н., рук. лаб. ИФА, Фаустова Н. М.)

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»
г. п. Кузьмолковский, Российская Федерация

Введение. Белок S100b, кальций- и цинксвязывающий протеин, присутствующий в ядре и цитоплазме многих типов клеток, принадлежит к семейству мутагенных белков, включающему в том числе кальмодулин, парвальбумин, тропонин С. В физиологических (наномолярных) концентрациях S100b защищает нейроны от апоптоза, стимулирует пролиферацию астроцитов, подавляет реакцию астроцитов и микроглии на нейротоксические воздействия. При повреждениях нервной ткани различной природы

концентрации этого белка увеличиваются до микромолярных, поэтому значительное повышение его уровня рассматривается как признак поражения нейрональных структур.

Цель. Сравнить влияние различных патологий головного мозга на изменение концентрации белка S100b в сыворотке крови крыс.

Материалы и методы. *Формирование патологии у животных.* Для индукции гипогликемического состояния экспериментальным животным вводили инсулин аспарт в дозе 15 ед/кг в течение 5 дней, ежедневно. Состояние каждого эпизода гипогликемии прекращалось введением раствора глюкозы (25% раствор), внутривенно, 2 мл на животное, через 60 минут после введения инсулина. Билатеральная, перманентная, церебральная ишемия была индуцирована путем окклюзии общих сонных артерий с обеих сторон. Фокальная церебральная ишемия у крыс была индуцирована путем окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА). Алкогольная нейропатия у крыс была смоделирована путем форсированного потребления раствора этанола в еженедельно нарастающих концентрациях: 9% (v/v), 15% (v/v), 20% (v/v), 25% (v/v), 30% (v/v) на протяжении 56 дней. *Определение концентрации белка S100b* в плазме крови крыс выполнено ИФА-методом с использованием наборов Rat S100b/S100 beta Elisa kit, № LS-F5980 (LifeSpan Biosciences, Inc., США). Линейный диапазон – 31,25 – 2000 пг/мл.

Результаты. Физиологический уровень S100b составил $16,5 \pm 1,8$ пг/мл. У большинства животных после формирования билатеральной, перманентной, церебральной ишемии и фокальной церебральной ишемии уровень белка S100b статистически значимо повысился по отношению к контролю без патологии и составил 192 ± 20 пг/мл и 103 ± 13 пг/мл соответственно ($p < 0,05$, критерий Фишера). После гипогликемического состояния, вызванного введением инсулина, концентрация белка S100b в плазме крови статистически значимо увеличивалась в среднем до $47,03 \pm 5,3$ пг/мл и оставалась неизменной на всем протяжении эксперимента ($p < 0,001$). В результате моделирования алкогольной нейропатии концентрация белка S100b в плазме крови крыс статистически значимо увеличивалась относительно концентрации белка у животных контрольной группы и составила 69 ± 1 пг/мл.

Выводы. Увеличение концентрации белка S100b наблюдалось в каждом из случаев формирования патологии, что может быть диагностическим признаком повреждения нейронов, запускающего или сопровождающегося нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Таким образом, белок S100b является неспецифическим маркером повреждения головного мозга, реагирующим на механические, ишемические, биохимические и другие нейротоксические факторы.

Шодиев Д.Р., Рябова М.Н.

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ОСТЕОАРТРОЗА

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Звягина В.И.)

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Рязань, Российская Федерация

Введение. Остеоартроз (ОА) представляет собой заболевание с ведущей ролью конкретного фактора риска, на основе которого выделяют несколько клинических фенотипов. Предполагается, что каждому фенотипу соответствуют свойственные ему фундаментальные и биохимические изменения со стороны различных органов и систем. До недавнего времени основное внимание в изучении обменных процессов при ОА уделялось состоянию хряща, однако все больший интерес сосредотачивается на биохимии субхондральной кости и ее сигнальной функции.

Цель. Изучить метаболические особенности при метаболическом фенотипе ОА.
Материалы и методы. В исследовании приняло участие 30 пациентов. Участники были разделены на 2 группы: контрольная группа – пациенты без суставной патологии, и нормальным индексом массы тела; опытная группа - больные с метаболическим фенотипом ОА. У испытуемых проводился сбор анамнеза, общеклинический и ортопедический осмотр. В сыворотке крови определяли маркеры костно-хрящевого метаболизма, а также показатели окислительно-восстановительного статуса.

Результаты. Наблюдались статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия между исходными показателями контрольной и опытных групп, что проявлялось повышением в опытной группе уровня кислой фосфатазы (КФ) вдвое, костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) на 14% и снижение уровня кальция (Са) на 28%. Однако уровни хрящевого олиgomатриксного пептида (СОМР) как маркера резорбции хряща между группами не различались. Исходная активность супероксиддисмутазы (СОД) была ниже на 40% у пациентов опытной группы, а уровень окислительной модификации белка (ОМБ) показал определенные различия в уровнях активности процессов спонтанной ОМБ.

Выводы. У пациентов с метаболическим фенотипом ОА наблюдались активные процессы костного ремоделирования, которые сопровождаются повышением окислительной модификацией белков и уменьшением антиоксидантной активности сыворотки крови.

*Богданов Ф.Б.^{1,2}, Сальникова Д.И.¹, Андреева О.Е.¹, Воронцова С.К.³,
Ширинян В.З.³*

НОВЫЕ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И БЕНЗИЛИДЕНЫ ПРОГЕСТЕРОНОВОГО РЯДА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ АНТИЭСТРОГЕННОЕ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА КЛЕТКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(Научный руководитель - к.б.н., Щербаков А.М.)

¹ Отдел экспериментальной биологии опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

² Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

³ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Введение. Стероидные соединения играют важную роль в метаболических процессах человека и эффективны при лечении заболеваний, в том числе онкологических. Антиэстрогены, используемые в терапии гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ), проникают в клетки и связываются с рецепторами эстрогена (ER α), что приводит к снижению скорости пролиферации злокачественных клеток. Несмотря на широкое использование стероидов в современной терапии рака, актуальность новых разработок в этой области остается высокой.

Цель исследования – изучение антипролиферативной и антиэстрогенной активности новых производных стероидов.

Материалы и методы. Клеточные культуры: гормонозависимый РМЖ MCF7 (ATCC), резистентные сублинии, рак шейки матки HeLa, теломеризованные фибробласты кожи человека hFB-hTERT6. Биологические методы: МТТ-тест, окрашивание резазурином, клеточный анализ RTCA, проточная цитометрия, иммуноблоттинг, транзientная трансфекция, люциферазный репортерный анализ. Статистика: MS Excel, GraphPad Prism. **Результаты.** В МТТ-тесте все производные проявили ингибирующее действие на MCF7, активность бензилиденов **1a-h** (IC₅₀ <10 μ M) превысила эффект пентациклических стероидов **2a-h**, **3a-h** (IC₅₀ = 6–25 μ M). Бензилиден **1d** с 4-фторфенильным заместителем в боковой цепи показал наибольшие антипролиферативный и антиэстрогенный эффекты: в концентрации 15 \pm 1,5 μ M снижал экспрессию ER α , циклина D1 и CDK4, вызывал апоптоз, обнаруживаемый по расщеплению PARP. Соединения **1-3d** ингибировали рост гормоночувствительных и резистентных клеток MCF-7, причем **3d** показало наибольшую активность на сублиниях, резистентных к доцетакселу (IC₅₀ = 3,1 \pm 0,3 μ M), рапамицину (5,2 \pm 0,6 μ M) и 4-гидрокситамоксифену (7,0 \pm 0,8 μ M). Действие новых пентациклических производных стероидов и бензилиденов на нормальные клетки проверялось в отношении фибробластов (hFB-hTERT6) при помощи МТТ-теста, по результатам которого был сделан вывод о нетоксичности полученных соединений в диапазоне изучаемых концентраций (IC₅₀ > 25,0 μ M).

Выводы. Новая серия селективных фторфенилзамещенных стероидов, показавшая высокую антипролиферативную и антиэстрогенную активность, перспективна для разработки средств терапии гормонозависимого РМЖ и его резистентных форм. Основная клеточная мишень лидерных соединений серии – ER α . Поддержано средствами гранта РФФ (19-15-00245, <https://rscf.ru/project/22-15-35008/>, эксперименты с резистентными клетками).

Лукьянов И.М., Собянин А.В., Карцев Д.Д.

ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ КОЛОРИМЕТРИЧЕСКОГО СКРИНИНГА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Прилепский А.Ю.)

Национальный исследовательский университет ИТМО
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. DMA (droplet microarray) – один из современных методов миниатюризации лабораторных тестов. В основе метода лежит создание микрофлюидного чипа, представляющей собой паттерн смачивания на поверхности субстрата. Эксперименты проводятся в микрообъемах жидкости, разделённых барьером смачивания. Таким образом каждая капля представляет собой отдельный опыт. Данный подход предполагает значительное сокращение затрат реагентов и времени, а также возможность масштабирования эксперимента.

Цель. Целью настоящей работы является разработка автоматической тест-системы для фотоколориметрического анализа, на основе подхода DMA. Такой подход позволит проводить тесты, связанные с колориметрией. Для автоматизации процесса разрабатывается алгоритм автономной обработки результатов изменения оптической плотности.

Материалы и методы. Тест-система имеет три составляющие: DMA платформа для размещения микрообъемов, диспенсер жидкостей i-Dot mini и устройство для сканирования и обработки результатов. Для приготовления паттерна смачивания используется мицелярный раствор GPOSS-g-PDMS, и методом спинкоатинга наносится на подготовленное стекло. Далее методом литографии создается паттерн, создавая омнифильные области. Для валидации разработанная система была применена в тесте Бредфорда на общий белок. Были взяты раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА) в концентрации 62,5 мкг/мл и реактив Бредфорда 5х. Концентрация БСА увеличивалась с каждым рядом на 320 нл начиная с 0 нл. Объем реактива Бредфорда в каждой капле неизменен, и составил 1 мкл. При этом объем каждой капли равен 5 мкл. Сканнер высокого разрешения был использован для получения цифровой копии массива экспериментов. Далее, изображения анализировались с помощью алгоритма, который строит градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации красителя согласно закону Бугера-Ламберта-Бера.

Результаты. Для получения результатов фотоколориметрического анализа был взят подготовленный раствор белка и реактив Бредфорда. Так как интенсивность окраски красителя зависит от концентрации белка, то объем реактива Бредфорда составил одинаковое значение в каждой капле. Количество бычьего сывороточного альбумина увеличивалось при раскапывании с каждым рядом. Таким образом были получены капли с разной интенсивностью синего цвета. Далее чип с прореагировавшим веществом был загружен в сканнер высокого разрешения для снятия цифровой копии. Количество пикселей на дюйм полученного скана составило 6400 DPI. После, изображение

анализировалось с помощью разработанного алгоритма исследования интенсивности окраски. Таким образом был построен градуировочный график $A=f(C)$, показывающий зависимость концентрации красителя и его оптической плотности. Полученные данные соответствуют закону Бугера-Ламберта-Бера.

Выводы. В результате исследования была показана возможность проведения фотоколориметрического теста Бредфорда с применением новой миниатюризированной тест-системы. Положительные результаты исследования позволяют предположить возможность в дальнейшем проводить другие фотоколориметрические тесты с применением разработанной тест-системы на основе подхода DMA. Планируется проведение исследований, направленных на поиск новых тромболитиков для препятствия образования фибриновых сгустков, с помощью представленной тест-системы. *Работа выполнена при поддержке государственного задания № FSER-2022-0008 в рамках национального проекта «Наука и университеты»*

Доманин А.С., Рогова А.С., Муслимов А.Р., Ляховченко Н.С., Ахмед И.Я.

АНТАГОНИСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ВИОЛАЦЕИНА *Janthinobacterium lividum* В ОТНОШЕНИИ ЛИНИЙ КЛЕТОК Jurcat

(Научный руководитель-к.м.н, ст.пр. Козлов А.В., к.б.н., доц. Зубарева Е.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, НИУ БелГУ
Санкт-Петербург, Белгород, Российская Федерация

Введение. Острый Т-лимфобластный лейкоз представляет собой агрессивную гематологическую злокачественную опухоль. В настоящее время основной проблемой является отсутствие полноценной терапии рецидивов и рефрактерных форм заболевания. В связи с этим, приобретает актуальность поиск новых соединений, которые можно было бы использовать в качестве компонента противоопухолевых препаратов, которые могут помочь в решении этих проблем. Так, согласно интернет-ресурсу NCBI PubMed, в период с 2018 по 2022 гг. во всем мире наблюдается тенденция к увеличению работ в области цитотоксической активности, так как на запрос даются ссылки более чем на 54 тыс. научных публикаций и только за 2022 год количество работ оказалось более 11 тыс. Известно, что микроорганизмы обладают значительным потенциалом в качестве продуцентов цитотоксических соединений, которые могут быть перспективными для разработки противоопухолевых препаратов. Одним из таких соединений является виолацеин.

Цель. Целью исследования была оценка цитотоксической активности неочищенного экстракта бактериального пигмента виолацеина в отношении тест-культур

клеток Jurkat. **Материалы и методы.** Клетки Jurkat, культивировали в среде RPMI (Биолот). В среду для клеток добавляли 10% эмбриональную бычью сыворотку (Биолот). Кратко: среда RPMI, содержащая 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), в увлажненной атмосфере 5% CO₂ (CO₂ инкубатор с воздушной рубашкой Panasonic (Sanyo) MCO-18AC (MCO-18AC-PE)). Пассажиrowали дважды в неделю. Цитотоксическую активность виолацеина измеряли, используя метод проточной цитофлуометрии. Клетки засеивали на 96-луночный планшет в размере 10тыс. кл. на лунку + 100мкл среды и вносили вещество в различных концентрациях. В качестве положительного контроля использовали лунки с клетками без внесения вещества. Спустя 24 часа окрашивали 7-AAD в соответствии с протоколом, предоставленным производителем (BioLegend, США). Оценка проводилась с помощью проточного цитометра CytoFLEX (Beckman Coulter, США). Флуоресценция оценивалась в дальней красной области спектра (от 635 нм до 675 нм). Оценка результатов проводилась с помощью программного обеспечения CytExpert (Beckman Coulter, США).

Результаты. В результате обработки клеток линии Jurkat раствором виолацеина с концентрацией 1000 мкМ процент живых клеток составил 53,64%, при обработке раствором с концентрацией 750 мкМ процент составил 61,67%, при 500 мкМ- 68,08%, при 250 мкМ - 68,12, при 100 мкМ- 68,31 %

Выводы. Таким образом, была выявлена цитотоксическая активность виолацеина по отношению к линии клеток Jurkat. Полученные данные позволяют рассмотреть противоопухолевый потенциал пигмента в клинической практике. Однако, требуются углубленные исследования молекулярного механизма действия пигмента и испытания на живых моделях *in vivo*.

*Макарова А.Э.¹, Юринова Г.В.², Тетерина Г.А.², Борисенко А.Ю.¹, Кустова С.Е.¹,
Саловарова В.П.²*

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИСАХАРИДНЫХ ПРЕБИОТИКОВ ИЗ ЛИСТВЕННИЦЫ СИБИРСКОЙ (*LARIX SIBIRICA* LEDEB) НА СТИМУЛЯЦИЮ РОСТА ПРОБИОТИКА *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS*

(научный руководитель-к.б.н., вед. науч. сотр. ИГМУ-. Джиоев Ю.П.)

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

²Иркутский государственный университет, Иркутск, Российская Федерация

Введение. Желудочно-кишечный тракт человека колонизирован сложной экосистемой пробиотического бактериального сообщества. Они постоянно подвергаются синбиотической коэволюции со своим хозяином. Эти пробиотики продуцируют различные питательные вещества для хозяина, предотвращают инфекции, вызванные кишечными патогенами, модулируют иммунологический ответ. Показано, что путем модифицирования и регулирования микробиоты через лекарственные препараты из пробиотиков

(*Lactobacillus acidophilus*) и полисахаридных пребиотиков они могут эффективно влиять на состояние здоровья человека. Поэтому, обогащение пробиотиков из *L. acidophilus* различными растительными пребиотиками представляет большой интерес по разработке биологически активных продуктов питания и лечебных средств. Из пребиотиков, выделенных из сибирской лиственницы особую биологическую активность и значимость в создании новых функциональных продуктов питания и лечебных средств проявляют: арабиногалактан, дигидрокверцетин, кверцетин и ардиксин.

Цель. Выявление эффекта стимуляции роста коммерческого пробиотического препарата *Lactobacillus acidophilus* при культивировании на средах с полисахаридными соединениями: арабиногалактана очищенного (АГ-очищ), дигидрокверцетина (ДГК), кверцетина (КВ), ардиксина (АДК).

Материалы и методы. Объектом для исследования была бактерия *Lactobacillus acidophilus*, выделенная из лиофилизированного порошка коммерческого пробиотического препарата «НАРИНЭ». В каждой дозе содержится не меньше 1×10^9 КОЕ/г биологически активного вещества. Культивирование *L. acidophilus* проводили в тиогликолевой среде при 37 °С в течение 3 суток. Культивирование *L. acidophilus* с полисахаридом ДГК проводили при концентрациях: 31,6 мг/мл, 15,6 мг/мл, 7,9 мг/мл, а с АДК, АГ и КВ - 125,0 мг/мл каждого полисахарида. Для количественного анализа эффектов полисахаридов на рост бактерий использовали спектрофотометр Nano Photometer P330, Implen при длине волны 600 нм.

Результаты. По результатам оценки стимуляции роста *L. acidophilus* пребиотическими полисахаридами: АГ-очищ., ДГК, КВ, АДК были получены неоднозначные результаты. Так, при проведении опыта в среде ДГК с *L. acidophilus* по всем концентрациям (31,6 мг/мл, 15,6 мг/мл, 7,9 мг/мл) ее рост был незначительным. Оптические плотности при культивировании с концентрациями ДГК были: 0,018, 0,019, 0,018 оптических единиц, соответственно. При культивировании пробиотика с полисахаридами: АГ-очищ, АДК и АГ (концентрации 125 мг/мл) характеристики его ростостимуляции различались по оптической плотности: с АГ- 0,01, АДК- 0,019, КВ - 0,603. Как видим, с КВ наблюдается наиболее интенсивный рост исследуемых лактобактерий, более чем в 60 раз превышающий их рост с АГ и 31,7 с АДК.

Выводы. По итогам проведенных исследований было показано, что наиболее благоприятным полисахаридным субстратом из лиственницы сибирской для роста штамма *L. acidophilus* является пребиотик КВ. Поэтому, его можно рекомендовать как компонент пробиотического субстрата для стимуляции роста данного вида лактобактерий.

Ничифорович О.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ЗМЕИНОГО ЯДА В ТЕРАПИИ РАКА: БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Введение. Опухоль – это типовой патологический процесс, в основе которого лежит неконтролируемый рост клеток с преобладанием процессов пролиферации над явлениями нормальной клеточной дифференцировки. Приобретает все более значимую роль в структуре болезней. Среди причин смерти человека злокачественные опухоли занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. Является одной из ведущих причин смерти в мире, которая в 2020 г. унесла почти 10 млн. жизней. В течение десятилетий внимание научного сообщества было посвящено использованию змеиного яда при лечении опухолевых заболеваний. Обсуждаются возможности реализации огромного целебного потенциала змеиного яда, и предлагаются химические стратегии, с помощью которых из змеиного яда может быть получено множество новых лекарств, среди которых важное место занимают противоопухолевые.

Цель. Анализ новейших источников, посвященных использованию змеиного яда и его компонентов в терапии рака.

Материалы и методы. Обзор литературных источников за последние 7 лет.

Результаты. Змеиный яд содержит разнообразные белки и пептиды с высокой биоактивностью, которые связываются с биологическими мишенями с исключительной специфичностью и сродством, и которые составляют уникальную фармакологическую базу данных для разработки лекарств. Кротамин, кротоксин, дизинтегрин, фосфолипаза А2, оксидаза L-аминокислот – это лишь некоторые компоненты змеиного яда, которые могут применяться при лечении целого ряда опухолевых заболеваний, таких как опухоли молочной железы, предстательной железы, яичников, глиобластома, меланома, опухоль Эрлиха и многие другие. Помимо противоопухолевого, компоненты змеиного яда обладают и другими эффектами. Кротамин снижает уровень холестерина, уровень ЛПНП и триглицеридов, которые при повышенном уровне могут влиять на развитие рака. Также обладает очень высокой селективностью в отношении активно пролиферирующих клеток, что делает его многообещающим противоопухолевым средством. Кротоксин используется при невропатической боли. Злокачественные опухоли растут быстро, сдавливают нервные окончания в окружающих тканях, нарушают кровоснабжение и лимфоток, изменяют метаболизм и гистологическое строение ткани. Все это вызывает болевой синдром, при котором используются сильные обезболивающие, но нередко они являются неэффективными. Дизинтегрин обладает антиангиогенной активностью, а также приводит к предотвращению пролиферации эндотелиальных клеток, индукции апоптоза т.е. программируемой гибели раковых клеток. Фосфолипаза А2 и оксидаза L-аминокислот оказывают сильный цитотоксический эффект на раковые клетки посредством индукции апоптоза, остановки клеточного цикла и подавления пролиферации. Предполагается, что активность этих ферментов вызывает мощный окислительный стресс, приводящий к

гибели клеток. ФЛА2 способствует генерации активных форм кислорода во время липолиза. Оксидаза L-аминокислот катализирует образование H₂O₂. Большую роль при развитии опухоли играют митохондрии, которые, помимо инициации апоптоза, поддерживают метастазирование и химиорезистентность раковых клеток, что делает их многообещающей мишенью при лечении рака.

Выводы. Исходя из данных полученных в ходе исследований, змеиный яд представляет собой потенциальный источник биологически активных веществ, которые могут служить основой для получения новых лекарственных препаратов для лечения разных видов опухолей.

Потапова С.С., Ветровой О.В.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ ВЫЗЫВАЕТ HIF1-АССОЦИИРОВАННОЕ НАРУШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В ГИППОКАМПЕ ВЗРОСЛЫХ КРЫС

(Научный руководитель – д.б.н., в.н.с., Тюлькова Е.И.)

Институт Физиологии им. И.П.Павлова Российской Академии Наук;
Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Гипоксия плода представляет собой фактор риска множества тяжелых заболеваний, манифестирующих в постнатальном онтогенезе. Ранее нами была показана существенная роль супрессии пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы (ПФП), вызванной транскрипционным фактором HIF1, в патогенезе постгипоксической реоксигенации мозга. Вопрос о возможности подобных нарушений метаболизма в результате нарушения развития мозга вследствие пренатальной гипоксии (ПГ) оставался открытым.

Цель. Настоящее исследование направлено на изучение экспрессии белка HIF1 α в гиппокампе на протяжении жизни крыс, переживших ПГ, и на анализ активности ПФП у взрослых интактных контрольных и ПГ животных, а также при их реакции на эмоциональный стресс.

Материалы и методы. Для создания гипоксии плода нами использована модель тяжелой гипобарической гипоксии (пренатальная гипоксия, ПГ), которой подвергали беременных самок крыс на 14-16 сутки беременности. Стрессирование взрослых животных осуществляли в модели «выученная беспомощность» в трехкратном режиме. Содержание белков HIF1 α и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) определяли в гиппокампе методом вестерн блот. Количество мРНК HIF1-зависимых маркерных генов определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Концентрацию лактата, НАДФН и глутатиона, а также активность лактатдегидрогеназы

(ЛДГ) определяли с использованием колориметрических энзиматических методов. **Результаты.** В цитозольной и ядерной фракциях гиппокампа 1-дневных ПГ крысят выявлено увеличение количества HIF1 α , уменьшение количества мРНК HIF1-супрессируемого гена *zbfdg* и увеличение количества мРНК HIF1-индуцируемого гена *ldgA*. В гиппокампе 2-недельных ПГ крыс экспрессия HIF1 α снижается, но во взрослом возрасте (3 месяца) и в процессе старения (18 месяцев) происходит увеличение содержания HIF1 α . В опытах на взрослых животных показано, что повышенная белковая экспрессия HIF1 α , вызванная ПГ, сопровождается увеличением эффективности анаэробного гликолиза, проявляющемся в увеличении активности ЛДГ и концентрации лактата. При этом количество Г6ФДГ, концентрация НАДФН и восстановленного глутатиона в гиппокампе ПГ крыс снижены. В ответ на стрессирование в гиппокампе контрольных крыс происходит увеличение количества HIF1 α , сопровождающееся повышением эффективности анаэробного гликолиза и уменьшением эффективности ПФП до значений, сходных с показателями у интактных ПГ крыс. В свою очередь стрессирование ПГ крыс вызывает увеличение содержания HIF1 α без изменений эффективности анаэробного гликолиза и ПФП.

Выводы. Таким образом, увеличение содержания и транскрипционной активности индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF1 α в гиппокампе крыс, переживших пренатальную гипоксию, сохраняется после рождения, снижаясь в ювенильном возрасте. При этом у взрослых и стареющих крыс, переживших пренатальную гипоксию, наблюдается стабильное увеличение количества этого белка, что вовлекается в нарушение баланса между гликолизом и пентозофосфатным путем.

Селиванов А. Ю., Грязев А. С.

АКТИВНОСТЬ ЛДГ И МДГ В СЕРДЦЕ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Селиванова Н.В.)

Воронежский государственный университет
Воронеж, Российская Федерация

Введение. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ, КФ 1.1.1.27) – это один из ключевых ферментов гликолиза, который, находясь на развилке путей метаболизма углеводов, участвует в регуляции тонко сбалансированного анаэробного и аэробного гликолиза. Однако функционирование ЛДГ может быть связано не только с его центральной ролью в рециркуляции анаэробного гликолиза, но и в регуляции соотношения НАД⁺/ НАДН. НАД⁺-малатдегидрогеназа (НАД⁺-МДГ, КФ 1.1.1.37) является распространенным ферментом, играющим важную роль во многих метоболических процессах, таких как ЦТК, азотный обмен и транспорт НАДН. Различные условия среды сильно влияют на активность ферментов, активируя или ингибируя ее.

Цель. Целью данной работы было исследование изменения активности ЛДГ и МДГ в сердце крыс в условиях аллоксанового диабета.

Материал и методы. В качестве объектов исследования служили самцы лабораторных крыс (*R.norvegicus* L.). Индукцию диабета у исследуемых животных вызывали введением внутривенно 5% раствора аллоксана из расчета 100 мг на кг веса животного в 0,9% растворе NaCl. Контрольные животные выращивались при обычном пищевом режиме, без введения аллоксана. Индукция диабета контролировалась изменением концентрации глюкозы в крови. Кровь брали из хвостовой вены крысы. Определение глюкозы производили с помощью глюкометра “Сателлит плюс” (Россия). Разделение клеточных фракций проводили дифференциальным центрифугированием. Определение активности ЛДГ и МДГ проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) при длине волны 340 нм. **Результаты.** Аллоксан вызывает разрушение островковых клеток поджелудочной железы, у экспериментальных животных происходит индукция сахарного диабета. Перед инъекцией средние показатели уровня глюкозы в крови составляли 4,5ммоль/л. После чего вводился аллоксан. У контрольной группы животных на протяжении всего эксперимента уровень глюкозы был в норме и демонстрировал среднее значение –4,8ммоль/л. У группы больных животных данный показатель был значительно выше нормы - среднее значение уровня глюкозы на протяжении всего эксперимента 18,4 ммоль/л. Показано увеличение лактатдегидрогеназы в гомогенате и цитоплазме в 1,36 раз и 1,45 раз соответственно, в митохондриях активность не изменилась. Для малатдегидрогеназы наблюдалось падение активности в гомогенате сердца крыс с диабетом почти в 6 раз, в цитоплазме почти в 10 раз относительно контрольных животных.

Выводы. Таким образом, можно предположить, что в условиях диабета в клетках сердца крыс наблюдается снижение скорости работы малатдегидрогеназы, что свидетельствует об ингибировании ЦТК. При этом увеличение активности лактатдегидрогеназы свидетельствует об активации анаэробного гликолиза

Шмигера В.С., Зеленцова А.С., Борисова А.Ю., Жунусов Н.С., Кузубова Е.В.

**энергетический фенотип первичной смешанной культуры нейронов гиппокампа
трансгенных Мышей**

(Научные руководители – к.б.н., доц. Дейкин А.В., д.б.н., доц. Скоркина М.Ю)

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Белгород, Российская Федерация

Введение. Фенотипические изменения энергетического обмена выступают одной из ключевых причин изменения функции мозга при развитии нейродегенеративных заболеваний. За счет нейроглиальных взаимодействий в головном мозге формируется

метаболическая сеть, которая обеспечивает высокий энергетический потенциал нейрона при передаче информации. Глиальные клетки очень пластичны и могут подвергаться нескольким изменениям, от провоспалительных нейротоксических до противовоспалительных нейропротекторных, которые в совокупности формируют фенотипические изменения в ответ на инсульт или повреждение головного мозга. Механизмы, регулирующие различные реактивные состояния глиальных клеток, все еще неясны и могут быть связаны с изменением метаболических профилей этих клеток. Отчетливые метаболические изменения в сочетании с изменениями митохондрий в нервных клетках привлекают внимание в контексте фенотипических изменений при неврологических расстройствах.

Цель. Изучить энергетический фенотип и построить карты, отражающие энергетический метаболизм первичной смешанной культуры нейронов гиппокампа трансгенных мышей с различными моделями нейродегенеративных заболеваний.

Материалы и методы. В работе использовали трансгенных мышей линий *Dysf*^{-/-} *Bla*/*J*. В качестве контроля брали мышей линии C57Bl/6. Все эксперименты выполнены с соблюдением требований Хельсинской декларации по гуманному обращению с животными (Хельсинская декларация этических принципов, 2008). Получали культуру клеток гиппокампа от мыши на 18-ый день гестации. Проводили эктомию матки с эмбрионами, отделяли эмбрионы, вскрывали череп, и переносили мозг в чашку Петри с охлажденным раствором фосфатно-солевого буфера (PBS, pH=7,4). Все манипуляции проводили на льду. Ткань гиппокампа собирали в пробирку, содержащую 1 мл 0,25% трипсин-ЭДТА (Gibco, 25200056) и инкубировали 20 минут при 37°C, 5%CO₂ в инкубаторе. Инактивировали раствор трипсина, супернатант ресуспендировали, добавляя к осадку 2 мл культуральной нейробазальной среды, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Paneco, FB-1001B/50м), 2% добавку белка B-27 (Gibco, 17504044), 0,5 mM L-Glutamax (Gibco, 25030081), 1% PenStrep (ПанЭко). Высеивали клетки в планшеты Cell Culture Miniplate (Seahorse Agilent) 40000 клеток в 80 мкл суспензии в лунку культурального планшета. Доводили конечный объем лунки до 180 мкл нейробазальной средой. Проводили выращивание клеток в течение 14-ти дней с ежедневным контролем роста и культуры и степени закисления среды. Оценку энергетического фенотипа нейронов проводили на 14-е сутки культивирования с использованием набора Cell Energy Phenotype (Kit 103325-100, Agilent. USA). В наборе использовали олигомицин (ингибитор АТФ-синтазы) в конечной концентрации 100 мкМ и FCCP (митохондриальный разобщитель) в конечной концентрации 100 мкМ. Концентрация стрессового раствора олигомицин/FCCP, которую вносили в порт картриджа, составляла 1,0/1,0 мкМ. Полученные результаты обрабатывали с использованием программного продукта Wave (USA).

Результаты. Согласно полученным данным у мышей линии *Dysf*^{-/-} *Bla*/*J* гликолитический потенциал снижен и составляет 96,4±1,78%, в то время как в контроле – 121,81±2,3%. Выраженных различий в митохондриальном дыхании между исследуемыми группами не установлено. В группе животных *Dysf*^{-/-} *Bla*/*J* метаболический потенциал митохондрий составил 104,47±3,87%, в контроле – 110,32±1,63%.

Выводы. Таким образом, вклад гликолиза в метаболический потенциал нейронов у трансгенных мышей снижен. Отношение OCR/ECAR >10, что указывает на активное использование в метаболизме митохондриального дыхания. *Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2021-1346.*

Ведерникова Е.О., Сиковская А.А.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗ В ПРЕПАРАТАХ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ХРАНЕНИЯ

(Научный руководитель – д.м.н., доц., заведующий кафедрой Биохимии им. Р.И. Лифшица Синицкий А.И.)

Южно-Уральский государственный медицинский университет
Челябинск, Российская Федерация

Введение. Моноаминоксидаза (MAO) является широко распространенным ферментом и присутствует практически во всех тканях организма, в том числе высокая активность обеих изоформ MAO (MAO-A и MAO-B) характерна для тканей тонкого и толстого кишечника. Активность MAO кишечника складывается из активности MAO-B межмышечного и подслизистого нервных сплетений и активности обеих изоформ, локализованных в энтероцитах. Основной функцией фермента является регуляция трофики кишки и дезинтоксикация пищевых и эндогенных аминов. Методология работы с тканями кишечника в отношении определения активности MAO практически не освещена. Изменение активности фермента при хранении гомогенатов является малоизученным, но при этом критически важным аспектом при работе с препаратами кишки.

Цель. Установить изменение активности моноаминоксидаз в гомогенатах тонкой и толстой кишки крыс в зависимости от сроков хранения.

Материалы и методы. В работе были использованы самцы крысы линии Wistar. Тонкий (тощая кишка) и толстый (ободочная кишка) кишечник крыс тщательно промывали 100 мМ калий-фосфатным буфером (pH=7,6) перед обработкой. Ткани со стороны слизистой оболочки на всю толщину, освобождали от серозной оболочки и гомогенизировали в 0,3 М охлажденном растворе сахарозы на 100 мМ калий-фосфатном буфере 1:5 (вес / объем). Полученные образцы объединяли, аликвотировали по 1000 мкл, и хранили при температуре -20°C. В установленные экспериментом сроки (2, 24, 48 часов, 5, 8, 30 суток после взятия материала) гомогенаты размораживали, центрифугировали для получения препаратов, содержащих митохондриальные мембраны (3500g, 12000g). Полученный осадок ресуспендировали, проводили очистку от сахарозы однократным

центрифугированием. Оценку тканевой ферментативной активности MAO-A и MAO-B проводили с использованием ДФНГ-спектрофотометрического метода. Для определения общего белка тканей использовали микробиуретовый метод, в качестве стандарта использовали бычий сывороточный альбумин. Концентрация белка в полученных образцах составляла не менее 1-1,5 мг/мл.

Результаты. Наблюдали тенденцию к снижению активности в препаратах как тонкой, так и толстой кишки. Но при проверке статистической гипотезы (U-критерий Манна–Уитни, проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $P = 0.05$) достоверных различий активности MAO-A и MAO-B в образцах, хранившихся в течение 30 суток выявлено не было.

Выводы. Хранение гомогенатов образцов тонкой и толстой кишки крыс возможно на протяжении 30 дней при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ без значительной потери ферментативной активности моноаминоксидаз.

Золотухин А.С.

ВЛИЯНИЕ ЯДОВ ЗМЕЙ РОДА ЩИТОМОРДНИК НА СИСТЕМУ ПЛАЗМО- КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ЧЕЛОВЕКА

(Научный руководитель – Бердичевский Г.М.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Тромбоэмболия всегда являлась одной из основных причин смертности и инвалидизации населения, а в последнее время, по причине постковидных тромботических осложнений ее влияние стало особенно критичным. Трудности синтеза препаратов с заданными, в т.ч. антикоагулянтными, свойствами заставляют нас обратиться к природным соединениям, обладающим способностями влиять на плазменное звено гемостаза. Известно, что яды многих змей из семейства гадюковых оказывают различное влияние на систему коагуляции. В данной работе исследовалось влияние ядов 3-х видов змей из рода щитомордник, семейства гадюковых, на систему коагуляции крови в трех различных тестах – активированного парциального тромбинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и тромбинового времени (ТВ), для оценки влияния на внешний и внутренний пути коагуляции, а также на конечный этап процесса коагуляции.

Цель работы. Исследовать влияние на плазменное звено гемостаза ядов 3-х представителей рода щитомордник (обыкновенный, восточный и каменистый щитомордники – *Gloydius halys*, *Gloydius blomhoffii*, *Gloydius saxatilis*) в трех тестах

активированного парциального тромбинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и тромбинового времени (ТВ).

Материалы и методы. Агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью коагулометра, модель АПГ2-02-П («ЭКМО», Россия). Для определения АПТВ, ПВ и ТВ использовали наборы реагентов «АПТВ-ТЕСТ», «ТЕХПЛАСТИН-ТЕСТ» и ТРОМБО-ТЕСТ» фирмы «Технология-Стандарт», Россия. Влияние ядов на плазмо-коагуляционное звено оценивали в тестах АПТВ, ПВ и ТВ следующим образом: смешивали 80 мкл PRP и 20 мкл водного раствора ядов с концентрацией 10 мг/мл. Смесь инкубировали и затем проводили измерения согласно инструкциям к наборам. В контроле к плазме добавляли соответствующий объем воды. Время образования сгустка фиксировали автоматически с помощью прибора.

Результаты. В результате проведенного исследования было установлено, что яд восточного щитомордника (*Gloydius blomhoffii*) обладает явно сильнейшим прокоагулянтным эффектом, во всех тестах происходит мгновенное образование сгустка при контакте с плазмой еще до добавления индукторов. Яд обыкновенного щитомордника (*Gloydius halys*) обладает слабым прокоагулянтным эффектом, в тесте АПТВ – $6,17 \pm 0,06$ с (контроль $30,80 \pm 0,52$ с), в тесте ПВ – $13,07 \pm 4,15$ с (контроль $13,83 \pm 1,16$ с), в тесте ТВ – $7,13 \pm 0,31$ с (контроль $18,77 \pm 0,07$ с). Яд каменистого щитомордника (*Gloydius saxatilis*) обладает сильным антикоагулянтным эффектом и не дает образовываться сгусткам во всех измерениях.

Выводы. Яд каменистого щитомордника обладает сильным антикоагулянтным эффектом и может быть использован для создания антикоагулянтных препаратов.

Мартынова К.Д.

АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У КОШЕК

(научный руководитель-к.б.н., доц. Бахта А.А.)

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины

Введение. хроническая болезнь почек (ХБП) - это частый диагноз у кошек старшего возраста, и основная причина смертности среди кошек старше 10 лет. Развитие анемии при хронической почечной недостаточности хронической болезни почек (ХБП) обусловлено нарушением выработки эритропоэтина в почках. Тяжесть анемии соответствует степени нарушения функции почек. В патогенезе анемии играют роль дефицит железа и повышенный уровень воспалительных цитокинов. Наиболее часто анемия при ХБП носит гипорегенераторный характер вследствие нарушения образования эритропоэтина в почках. При дефиците железа анемия будет гипохромной, а при отсутствии дефицита железа - нормохромной.

Цель. данного исследования явилось изучение динамики показателей, характеризующих степень развития анемии в зависимости от стадии болезни почек у кошек.

Материалы и методы. Предметом биохимических исследований были показатели, характеризующие развитие анемии у кошек с различными стадиями ХБП. Опытная группа – 20 животных с диагнозом ХБП. Были отобраны животные приблизительно одного возраста, пола и породы, а также учитывалось наличие одинакового этиологического фактора развития ХБП. Для исследования отобрали кошек в возрасте 7-9 лет, беспородных, у которых причиной развития данной патологии являлся гломерулонефрит. Из данной группы животных (n=20) 5 кошек были отобраны по 5 животных с различными стадиями ХБП. Группой контроля была группа клинически здоровых кошек (n=5), подобранная по методу пар-аналогов. Определение указанных показателей проводили по общепринятым методикам.

Результаты. в результате исследований выявлено, что у животных с первой стадией ХБП уровень гемоглобина составил $113,14 \pm 7,5$ г/л, эритроцитов $8,42 \pm 0,1 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,4. У животных со второй стадией ХБП уровень гемоглобина составил $110,5 \pm 8,5$ г/л, эритроцитов $8,02 \pm 0,3 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,4. У животных с третьей стадией ХБП уровень гемоглобина составил $90,46 \pm 5,5$ г/л, эритроцитов $5,18 \pm 0,28 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,5. У животных с четвертой стадией ХБП уровень гемоглобина составил $77,34 \pm 2,5$ г/л ($p \geq 0,05$), эритроцитов $3,05 \pm 0,3 \cdot 10^{12}$ /л ($p \geq 0,05$), цветовой показатель 0,7 ($p \geq 0,05$), в данной группе изменения носили достоверный характер относительно контрольной группы. При анализе полученных данных выявлено, что незначительное снижение уровня гемоглобина и эритроцитов наблюдается уже на первой и второй стадиях болезни, однако эти изменения не носят достоверного характера. Начиная с третьей стадии – наблюдается более выраженное снижение показателей. К четвертой стадии уровень гемоглобина достоверно снижается в 1,5 раза, а уровень эритроцитов достоверно снижается в 2 раза, цветовой показатель достоверно увеличивается в 1,75 раза.

Выводы. несмотря на то, что диагностика анемии на первой и второй стадиях болезни затруднена и изменения становятся более выраженными только к третьей стадии болезни, при ведении животных с данным диагнозом необходим постоянный мониторинг показателей, характеризующих развитие анемии у животных, что позволит вовремя нивелировать гипоксию и связанные с ней последствия.

Веселкина У.С.¹

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ МАКАК ПО ЛОКУСУ MHC I С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NGS ТЕХНОЛОГИИ ION TORRENT

(Научные руководители – к.м.н., доц. Бельтюков П.П.², с.н.с. Курдюков И.Д.²)

¹ Национальный исследовательский университет ИТМО, ² Научно-исследовательский институт гигиены профпатологии и экологии человека

Введение. Нечеловекообразные приматы являются важной лабораторной моделью при проведении доклинических исследований для оценки безопасности и эффективности фармакологических средств, создаваемых на основе биотехнологических разработок. При этом типирование по локусу МНС следует рассматривать как обязательный этап при характеристике этих животных для их успешного использования в исследованиях. Локусы МНС I большинства нечеловекообразных приматов отличаются от соответствующего локуса человека тем, что при наличии конкретного гаплотипа у них наблюдается множественная экспрессия: одновременно у одной особи выявляется не один, а несколько аллелей генов *Mamu-A* и *Mamu-B*. При этом не все последовательности, кодируемые генами МНС I, экспрессируются на достаточном уровне, а иногда не экспрессируются вовсе. Описанная особенность локуса МНС I не позволяет использовать стандартные методы анализа и требует использовать подходы, которые дают возможность идентифицировать только экспрессируемые варианты *Mamu*. В связи с этим разработка технологии типирования на основе доступных платформ NGS и их апробация является актуальной научной задачей.

Цель. Целью данного исследования было проведение оценки применимости технологии NGS Ion Torrent для типирования макак резусов по локусу МНС I.

Методы и материалы. Для разработки и апробации процедуры анализа использовали 25 образцов мононуклеарных клеток периферической крови макак резусов (*Macaca mulatta*), из коллекции приматов ФГБНУ НИИ МП. Из клеток была выделена РНК с последующим получением кДНК и амплификацией таргетных участков - фрагментов генов *Mamu* МНС класса I, соответствующих наиболее вариабельному $\alpha 1$ домену белка (Wiseman R.W. et al. 2009). Продукты амплификации анализировали с использованием системы высокопроизводительного секвенирования Ion Proton (Life Technologies). Биоинформатическая обработка полученных данных включала в себя удаление адаптерных последовательностей, отбор пригодных для анализа прочтений (180-200 п.н.) с последующим выравниванием на базу аллельных вариантов генов локусов *Mamu*. Нуклеотидные последовательности *Mamu* получены из общедоступной базы IPD-MHC Database версии 3.8.0.0 (de Groot N.G. et al., 2012). Из анализа исключены «минорные» аллельные варианты с долей прокартированных прочтений менее 1%.

Результаты. Показано, что применение использованного подхода позволяет выполнить типирование по 58 «мажорным» вариантам генов МНС I *Macaca mulatta*. Выбранная технология анализа позволяет определить аллельные варианты до первой цифры по номенклатуре МНС (номера аллельной группы). Анализ результатов генотипирования и сведений о родословных животных показал наличие одинаковых гаплотипов по генам *Mamu-A1* и *Mamu-B* у животных, имеющих общих предков в первом и втором поколениях.

Выводы. Технология Ion Torrent может быть успешно применена для типирования по аллельным вариантам генов MHC I макак резусов.

СЕКЦИЯ «БИОИНФОРМАТИКА»

Абрамова Д. А.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОСТАВОК ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НЕОБХОДИМОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ (20 КОЕК) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУБД SQL SERVER

(Научный руководитель – преп. Мазинг М. С.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. К основным функциям каждого медицинского учреждения стационарного типа относятся: прием и регистрация больных, первичный осмотр и диагностика, санитарно-гигиеническая обработка и, что самое главное, оказание квалифицированной (выполняемой специалистами широкого профиля: врачом-терапевтом, хирургом) или специализированной (выполняемой узкими специалистами: кардиологом, неврологом, пульмонологом и т.д.) медицинской помощи. Данная функция включает в себя огромный перечень лечебно-профилактических методик, выполнение которых практически всегда связано с применением лекарственных средств. Существующая на сегодняшний день высокоэффективная логистика медикаментов включает в себя 3 уровня запасов: в больничной аптеке (которая работает по схеме «заказ под заказ»), на отделении у старших медицинских сестер и на посту у среднего медицинского персонала. Для оптимизации связи между аптекой и поставщиком на данный момент используется единая информационная система qMS. Однако она не учитывает внутрибольничную взаимосвязь (аптека – отделение), в связи с чем медицинским сестрам приходится заполнять огромное количество отчетной документации на бумажных носителях. Учитывая человеческий фактор, возможные погрешности в расчетах, потерю носителя непосредственно на отделениях может возникнуть недостаток какого-либо лекарственного препарата, что в конечном итоге приведет к неполному оказанию медицинской помощи.

Цель. Автоматизировать и тем самым облегчить механизм поставок лекарственных средств на отделения с учетом их необходимости в конкретный промежуток времени, руководствуясь назначениями врачей, вводимых вручную для каждого пациента.

Материалы и методы. В искусственно созданной среде на базе SQL Server были использованы и объединены с помощью подпрограмм вводимые пользователем (в данном случае врачом-кардиологом) данные: ФИО пациента, назначенная ему дозировка

препарата из перечня и количество дней приема. Программа дает возможность обновлять и увеличивать количество доступных для выбора лекарственных средств. Далее программа автоматически на основании введенных данных производит расчет расхода каждого препарата и, учитывая дату на момент заполнения, выдает количество лекарственных средств (в упаковках) необходимых для заказа из аптеки, и дату их заказа (за 3 дня до фактического окончания препарата). Также программа фиксирует и учитывает «Остаток» какого-либо препарата в случае преждевременной отмены его у пациента и указывает суммарное его количество на отделение в разделе «Всего препарата (в упаковках) на (сегодняшняя дата)».

Результаты. В процессе внедрения исходных параметров с кардиологического отделения в искусственно созданную среду и практического контроля поставок по улучшенной схеме удалось свести к нулю ошибки, связанные с нехваткой лекарственных препаратов, а также упростить подсчет и сэкономить время для сотрудников.

Выводы. Таким образом, автоматизация поставок лекарственных средств в соответствии с запросами отделения позволяет улучшить взаимосвязь звеньев логистики, оптимизировать поставки, сократить расходы в учреждении и упростить отчетность для руководства.

Ваулин Г.Ф.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО КОНТЕНТ-АНАЛИЗА ПРИ ОБРАБОТКЕ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

(Научный руководитель – к.э.н., доц. Тихомирова А.А.)

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время активно формируется и развивается новое направление анализа медицинских изображений, получившее наименование «радиомика» и основанное на применении способов и принципов радиологии и математического моделирования. Радиомика оперирует маркерами, представляющими собой вычисленные на основе текстурного анализа изображений параметры, характеризующие изменения состояния обследуемого органа. Концепция данного направления основана на анализе изображений и применении их в системах поддержки принятия клинических решений. Использование количественных данных медицинских изображений в качестве биомаркеров имеет значительный потенциал на разных этапах оказания медицинской помощи.

Цель. Повышение эффективности отбора объектов на цифровых медицинских изображениях.

Материалы и методы. Аспектный анализ и отбор научных публикаций, размещенных в электронных базах данных, работающих в парадигме открытой науки (open science).

Результаты. Количественный контент-анализ предполагает применение математических методов обработки показателей, значимых для исследования, с дальнейшей категоризацией и интерпретацией полученных данных. Это позволяет дать теоретическое объяснение наблюдаемых явлений. Количественное выражение качественных и номинальных признаков анализируемого явления называют шкалированием. Считается, что разнотипные признаки на этапе анализа удобнее представлять в количественном виде. Одним из возможных вариантов отбора объектов является применение математических методов, в частности использование геометрических характеристик объектов. А именно, либо соответствующая узловая точка определяется равной площади пикселя, либо речь идет о линейном расстоянии между точками, лежащими на углах пикселя. Количество работ, выполненных на основе математического анализа медицинских изображений, невелико. Это связано с тем, что различные измерительные операции удобнее проводить традиционными средствами, если речь не идет об особенно сложных изображениях. Входное исследование характеристик изображений методом количественного контент-анализа способно повысить эффективность отбора контрастных объектов. Следует указать, что область интереса на конкретном изображении (группе изображений) отбирается вручную. При решении задачи отбора входных измеряемых параметров допустимо использовать специализированные методы оценки информативности признаков. Такой подход реализуется с применением математических методов оценки информативности признаков, в том числе методов Шеннона или Кульбака. Достигнутые таким путем результаты свидетельствуют, что высокое значение информативности того или иного признака все же не позволяет полностью исключить ошибки при классификации объектов. Проведенный анализ публикаций свидетельствует, что известное осложнение при описании объектов представляют собой большое число измеряемых параметров и отсутствие единой концепции отбора.

Выводы. Применение методов количественного контент-анализа при обработке изображений позволит повысить эффективность отбора объектов на цифровых медицинских изображениях.

Кац Л.К.

ВОЗМОЖНОСТЬ СОЗДАНИЯ ТРЕХМЕРНОЙ МОДЕЛИ УЛИТКИ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГРАММНОЙ СРЕДЕ R

(Научный руководитель – к.ф.-м.н., доц. Тишков А.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Введение. Спиральная форма улитки и ее вариации являются предметом научных исследований на протяжении нескольких десятилетий. С появлением различных неинвазивных методов визуализации ушного лабиринта, а также программных средств, интерпретирующих данные компьютерной томографии (КТ), микро-КТ, конусно-лучевой КТ (КЛКТ), а также магнитно-резонансной томографии (МРТ), появилась возможность трехмерного моделирования внутреннего уха человека. Различные алгоритмы многоплоскостной реконструкции позволяют создать наиболее точную анатомическую 3D-модель улитки человека. Такая модель может быть использована для проведения морфометрических исследований и для решения прикладных медицинских задач. В частности, установка кохлеарного имплантата требует точного знания длины улиткового канала и других параметров.

Цель. Разработать трехмерную модель улитки человека на основе опубликованных морфометрических данных.

Материалы и методы. На основе ретроспективного анализа литературы были получены данные морфометрических параметров улитки человека. Глубина поиска составила 20 лет. Были отобраны оригинальные и обзорные научные исследования, размещенные в медицинской базе данных «PubMed», базе данных Национальной медицинской библиотеки США «Medline» и в Международной Кокрановской библиотеке «CochraneLibrary». Статистический анализ данных, а также построение модели улитки проводилось с использованием пакетов в программной среде R: «mvtnorm» (версия 1.1-3), «rolupom» (версия 1.4-1), «rgl» (версия 1.0.1). Визуализация данных КЛКТ осуществлялась с помощью бесплатного программного обеспечения «3D-Slicer».

Результаты. КЛКТ, ассоциированная с 3D-моделированием методом многоплоскостной реконструкции, является наиболее эффективным способом визуализации улитки человека. Для изучения формы улитки человека была разработана трехмерная модель. Создана сравнительная модель «мужской» и «женской» улиток. Показана возможность установления типа кохлеарной мальформации по срезу 3D-модели улитки. Рассмотрены различные варианты математической модели улитковой спирали. Разработан алгоритм метода реконструкции внутреннего уха человека на основе 3D-координатных данных в программной среде R.

Выводы. Потенциально высокая диагностическая ценность трехмерного моделирования внутреннего уха обосновывает использование данной методики в качестве программно-аппаратного исследования, выполняемого перед проведением любого хирургического вмешательства. Создание трехмерной модели полукружных каналов может быть полезным диагностическим инструментом для лечения отоневрологических нарушений и установки вестибулярного имплантата. Необходимо проведение статистических морфометрических исследований для создания обобщенной

математической 3D-модели улитки человека и изучения вариаций форм и размеров ушного лабиринта.

Лапко Д.Д., Просмыцкая Ю.С.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ С ТРОМБИНОМ IN VITRO И IN SILICO

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Савицкая Т.А.)

Белорусский государственный университет
Минск, Республика Беларусь

Введение. Одной из актуальных задач современной биотехнологии и медицины является создание новых биоматериалов для различных областей медицинского применения, в том числе для предотвращения спайкообразования после хирургических вмешательств. В ассортимент предложенных барьерных противоспаечных материалов входят пленки и гели на основе полисахаридов, однако лучший материал и стратегия создания композиций полисахаридов с антиадгезивными свойствами до сих пор не созданы.

Неизученным остается взаимодействие различных полисахаридов с тромбином и фибриногеном, в то время как исследования в этой области могут дать необходимую информацию о снижении вероятности образования фибрина и последующего развития спаечного процесса при использовании композиций на основе полисахаридов в качестве барьерных материалов. Развитие новых методов оценки взаимодействия тромбин-полисахарид, в частности *in silico*, позволит разработать такие полимерные композиции, которые смогут уменьшить риск спайкообразования при хирургических операциях, а также проводить оценку действия противоспаечных барьеров без проведения экспериментов на животных.

Цель. Целью данной работы являлось моделирование взаимодействия тромбина с полисахаридами природного происхождения: альгинатом натрия (АН), карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ) и крахмалом, а также проведение модельных физико-химических экспериментов *in vitro* и сопоставление полученных данных с определенной ранее *in vivo* антиспаечной активностью барьерных пленок на основе композиций этих полисахаридов.

Материалы и методы. Построение трехмерной модели молекулы лиганда, оптимизация геометрии и вычисление частичных зарядов атомов осуществлялись с использованием функционала пакета программ Marvin и OpenBabel. С использованием программы Autodock Vina (The Scripps Research Institute, США) был осуществлен гибкий молекулярный докинг.

Эксперимент *in vitro* осуществлялся путем оценки кинетики реакции взаимодействия трипсина (ближайшего аналога тромбина) с п- нитрофенилацетатом как модели взаимодействия белок–субстрат методом спектрофотометрии. Измерения оптической плотности проводили на спектрофотометре Metertech UV/VIS SP-8001 Spectrophotometer.

Результаты. Методом молекулярного докинга проведена визуализация комплексов полимер-тромбин и рассчитаны энергии связывания компонентов для фрагментов макромолекулярных цепей и полисахаридов, содержащих от 1 до 5 мономерных звеньев. Наибольшие значения энергии связывания демонстрируют комплексы тромбина с тетрамером крахмала (7,2 ккал/моль), тетрамером АН (8,0 ккал/моль) и тримером КМЦ (7,4 ккал/моль). Наибольшая степень ингибирования взаимодействия субстрата с трипсином (разложения до п-нитрофенола) была зафиксирована для АН, для которого также были получены наибольшие расчетные значения энергии связывания с тромбином.

Выводы. Из всех рассмотренных макромолекулярных фрагментов энергия связывания лиганд-рецептор наибольшая у АН, что коррелирует с результатами эксперимента *in vivo*, в котором, с увеличением количества АН в составе барьерной пленки уменьшается степень спайкообразования. Аналогичные результаты показал эксперимент *in vitro* по деградации пленок в модельных средах организма. Перспективным направлением исследования в данной области является уточнение механизма взаимодействия полисахаридов с тромбином *in vitro* и *in silico*.

Леванчук А.В.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ФИЛЬТРАЦИИ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Дохов М.А.)

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Санкт-Петербург, Российская федерация

Введение. Исследователи, работающие над вопросами обработки изображений, в своих работах отмечают, что особенности получения изображений напрямую влияют на то, насколько многоступенчатой и сложной будет их предобработка для машинного/программного распознавания. Основными проблемами при работе с медицинскими изображениями, являются: низкий уровень качества и контраста, наличие артефактов, обусловленных ручным способом получения изображений. Отмечается, что объекты интереса на медицинских изображениях характеризуются контрастом, соизмеримым с пороговым контрастом зрения, что приводит к ошибкам в диагностике, при условии, что эти изображения не были предварительно подготовлены, путем применения различных операторов (методы контрастирования Собела, Киша, Робертса). Выделяют следующие

этапы обработки медицинских изображений: фильтрация; предварительная обработка; сегментация; распознавание; диагностика. Прослеживается прямая зависимость между результатами первых этапов (фильтрация и предобработка) и эффективностью и информативностью следующих шагов. Предварительная обработка изображений должна привести к результату, который, будучи обработанный программой по подсчету клеток, выдаст удовлетворительный результат, согласующийся с умозрительным заключением специалиста.

Цель. Выделить релевантные методы фильтрации и предварительной обработки медицинских изображений в научной литературе, используемые для приведения этих изображений к машиночитаемой форме и последующей сегментации.

Материалы и методы. Анализ отечественной и зарубежной научной литературы по проблеме (научные электронные библиотеки eLIBRARY, PubMed, КиберЛенинка), обобщение, синтез.

Результаты. Сегментирование изображения представляет собой разбиение его на области, которые обладают одинаковыми свойствами или признаками или разделение четко определенных областей интереса (например, клетки, кластеры клеток, ядра, и др.) от фона, то есть исключение тех участков изображения, которые не участвуют в дальнейшем анализе. Для уменьшения помех, которых не удастся избежать при получении изображения, используются фильтры различных типов: низко и высокочастотные, медианные, адаптивные и другие. Линейная фильтрация (основанная на использовании быстрых алгоритмов свертки) используется наиболее широко, но ее применение не всегда дает приемлемый результат из-за сглаживания перепадов яркости, усложняя тем самым сегментацию. Нелинейная фильтрация позволяет точнее находить границы объектов и убирает импульсные помехи. Третий вид – адаптивная фильтрация выделяется благодаря изменению локальной маски фильтра и размеров апертуры фильтра. Для обеспечения быстрого действия этапы фильтрации и предварительной обработки можно соединить. Такие геометрические операции над изображением, как: выделение наиболее информативных фрагментов, их увеличение, поворот, цветокартирование, изменение пространственного разрешения, изменение контрастного разрешения и т.д., также используются на этапах предварительной обработки и их выбор и применение напрямую зависит от задач исследования.

Выводы. Наиболее часто в научной литературе упоминаются и цитируются работы исследователей, в которых освещены методы фильтрации медицинских изображений: линейная фильтрация, нелинейная фильтрация, адаптивная фильтрация и их комбинации, а также методы предварительной обработки: выделение области интереса, ее увеличение, поворот, составление цветокарт, изменение пространственного и контрастного разрешения.

Меркулов К.И.

ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ К ФЕРМЕНТАМ ГЕКСО- И ГЛЮКОКИНАЗАМ КРЫС *RATTUS NORVEGICUS L.*

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Селиванова Н.В.)

Воронежский государственный университет
Воронеж, Российская Федерация

Введение. Глюкокиназа (Gck) является одной из молекулярных форм гексокиназы млекопитающих. Фермент экспрессируется в поджелудочной железе и печени, где представлен разными изоэзимами. Гексокиназа (Hk) отличается от глюкокиназы высоким сродством к глюкозе и низким значением K_m ($<0,1$ ммоль/л). Этот фермент в отличие от Gck активен при концентрации глюкозы в крови, соответствующей физиологической норме. Фосфорилирование глюкозы, катализируемое гексокиназой, приводит к увеличению синтеза гликогена в печени и активации гликолиза. Гексокиназа существует в различных конформациях, от которых зависит ее каталитическая активность. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) - один из самых распространенных методов молекулярно-генетических наук на современном этапе их развития. Подбор праймеров для постановки ПЦР, остается единственным этапом требующим определенных познаний и навыков работы в сфере биоинформатики и молекулярной биологии.

Цель. Целью данной работы является подбор специфических праймеров к генам Gck, Hk-1, Hk-2 для их дальнейшей идентификации.

Материалы и методы. Для проведения анализа использовались нуклеотидные последовательности генов крыс *Rattus norvegicus L.* Gck, Hk-1 и Hk-2, взятые из международной базы данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>). Специфические праймеры подбирали с использованием нуклеотидных последовательностей Gck, Hk-1 и Hk-2 крысы с помощью программы Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Полученные с помощью программы праймеры, проверяли на специфичность с использованием компьютерной программы BLAST online (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Расчет вторичной структуры праймеров и их термодинамической стабильности был проведен с помощью программного пакета FastPCR, а так же Oligocalculators (<https://www.thermofisher.com/ru/ru/home/life-science/oligonucleotides-primers-probes-genes/oligos-tools-utilities.html>).

Результаты. В результате использования программы Primer-BLAST были получены несколько пар праймеров к каждому ферменту. Полученные с помощью программы олигонуклеотиды, проверяли на специфичность с использованием компьютерной программы BLAST online. Были выбраны праймеры, которые показали 100% специфичность к ферменту глюкокиназа и к изоферменту гексокиназа *R. norvegicus* и не было обнаружено их значимой гомологии с нуклеотидными последовательностями

каких-либо других эукариот или бактерий. В дальнейшем мы провели анализ вторичной структуры праймеров и их термодинамической стабильности с помощью программного пакета FastPCR, а так же Oligocalculators. По результатам проведенного анализа нами были выбраны 3 пары праймеров (по паре к каждому гену): к гену Gck - прямой 5'-ttgactctgggcaccaaca-3'; обратный - 5'-gtctccgacttctcctcgtg-3'; к гену Hk-1 – прямой - 5'-ccctggaagacatccgaacc-3'; обратный - 5'-tcaacatcagacggctccac-3'; к гену Hk-2 прямой - 5'-gagagatcgacatgggctcg-3'; обратный - 5'-aatggattcagaccagcg-3'. Определены их вторичная структура и температуры плавления, для дальнейшего определения температур отжига данных олигонуклеотидов на матрице РНК.

Выводы. Использование методов биоинформатики и анализ международной базы данных GeneBank позволили нам обнаружить в геноме крыс гены *Gck*, *Hk-1* и *Hk-2*, кодирующие глюкокиназу и изоферменты гексокиназы и подобрать к ним специфические праймеры.

Норматов М. Г.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ АНТИГЕНОВ КОРОНАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА В ЭНДОКРИНОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА: БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

(Научные руководители – к.м.н., доц. Чурилов Л.П., PhD, проф. Екбюн Адыгюзель)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация
Атылымский университет
Анкара, Турция

Введение. Молекулярная мимикрия между вирусными антигенами и белками хозяина может производить перекрестно реагирующие антитела, способствующие аутоиммунитету. Молекулярная мимикрия играет некоторую роль в этиологии аутоиммунных болезней, провоцируемых экзогенными патогенами. Коронавирус SARS-CoV-2 вызывает COVID-19, заболевание, которое развивается по-разному, от бессимптомного течения до летального исхода, приводя к широкому спектру отсроченных осложнений. Объяснение может дать аутоиммунитет из-за перекрестно реагирующих

антител, возникающих в результате молекулярной мимикрии между вирусными антигенами и белками хозяина. Компьютерным путем исследовали молекулярную мимикрию между антигенами коронавируса и эндокриноцитами человека. Обнаружили горячую точку молекулярной мимикрии у спайкового белка и выделили два примера с предполагаемым высоким аутоиммунным потенциалом и последствиями для понимания осложнений COVID-19.

Цель. Идентифицировать среди иммуногенных эпитопов пентапептиды, общие между антигенами коронавируса и эндокриноцитами человека, используя биоинформатический подход.

Материалы и методы. Изучили у всех известных человеческих коронавируса спайковые, мембранные, нуклеокапсидные белки, среди аутоантигенов эндокриноцитов человека выбрали 19, характерных в качестве мишеней при аутоиммунных эндокринных болезнях гипофиза (5 белков), щитовидной железы (3), коры надпочечников (2 белка), а также бета-клеток островков Лангерганса (9). Разработали собственную оригинальную программу биоинформатического анализа белков Alignmentaj и использовали открытую базу данных UniProt. Для изучения расположения пентапептидов в 3D-структурах антигенов коронавируса человека мы использовали открытую базу данных PDB. Оценка иммуногенности эпитопов проведена согласно базе данных IEDB. Пентапептиды, общие между коронавирусами и человеческими антигенами, были найдены с использованием алгоритма поиска подстроки в строке.

Результаты. Обнаружено 117 пептидов, общих для аутоантигенов человеческих эндокриноцитов и антигенов коронавируса человека. Почти все эти пентапептиды располагаются в иммунореактивных эпитопах антигенов коронавируса.

Заключение и обсуждение. Результаты связывают проявления антигенной мимикрии с клиническими случаями аутоиммунных эндокринных постковидных и поствакцинных нарушений, описанными в литературе, в частности, аутоиммунными тиреоидитом, адреналитом, гипофизитом, гипогонадизмом и обострениями сахарного диабета 1-го типа. Наиболее часто после COVID-19 в клинике отмечалась аутоиммунная патология щитовидной железы, и, что характерно - большинство найденных общих пентапептидов относятся именно к маркерным аутоантигенам аутоиммунных тиреопатий. Многие пентапептиды расположены на поверхности в 3D-структурах белков коронавируса и аутоантигенов человека, что может способствовать развитию молекулярной мимикрии. Большинство мимикрирующих пентапептидов присутствуют в иммунореактивных эпитопах шиповых, реже - мембранных и нуклеокапсидных белков коронавируса человека. Высокпатогенные коронавирусы (SARS и MERS) имели больше мимикрирующих эпитопов, нежели сезонные. В то же время, у низкопатогенных сезонных коронавируса отмечено значительное число мимикрирующих эпитопов с аутоантигенами островков Лангерганса. Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00113, соглашения от 13.05.2022.

Норматов М.Г., Гаврилова Н.Ю.

НЕЙРОПАТИЯ МАЛЫХ ВОЛОКОН И АНТИГЕНЫ КОРОНАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА: МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ

(Научные руководители – к.м.н., доц. Чурилов Л.П., PhD, проф. Екбюн Адыгюзель)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация
Атылымский университет
Анкара, Турция

Введение. Перенесенная вирусная инфекция, в особенности герпетическая и высокопатогенными штаммами коронавируса, может вызывать стойкие иммунологические нарушения. Примерами данных состояний могут служить некоторые случаи синдрома хронической усталости/миалгического энцефаломиелита, а также постковидный синдром, при которых отмечается наличие усиленного системного действия медиаторов воспаления, активация аутоиммунных реакций с развитием поражения нервных волокон малого диаметра, эндотелиальной дисфункции, а также дизавтономии с поражением сосудов как малого, так и крупного калибра. В данном процессе важную роль может играть молекулярная мимикрия между вирусными антигенами и белками организма хозяина с возникновением перекрестно реагирующих антител. Выявление подобных аутоантител оказывается сложной задачей ввиду их значительного многообразия. Методы биоинформатики могут значительно ускорить процесс поиска потенциальных белков-кандидатов в периферической нервной системе человека, имеющих сходные аминокислотные последовательности со структурными компонентами коронавируса.

Цель исследования. Использование биоинформационного подхода для оценки возможности молекулярной мимикрии между белками периферической нервной системы человека (нервных волокон малого диаметра) и антигенами коронавируса.

Материал и методы исследования. В качестве объекта исследования были выбраны коронавируса человека, у которых оценивались спайковые (S), мембранные (M), нуклеокапсидные белки (N). Среди аутоантигенов малых нервных волокон периферической нервной системы человека были выбраны 7 белки. Аминокислотные последовательности белков были получены из базы данных UniProt. Для проведения биоинформатического анализа была создана авторская программа Alignmentaj. Первичные последовательности антигены разделялись на пентапептиды, смещенные на один остаток (т.е. MFVFL, FVFLV и т.д.), после чего полученные вирусные пентапептиды анализировались на их наличие в белках человека.

Результаты. Обнаружено 50 пептидов, общих для аутоантигенов малых нервных волокон и антигенов коронавируса человека. Наибольшее количество общих белковых

последовательностей с потенциально возможным развитием перекрестного иммунного ответа отмечалось у белка натриевого канала типа 9.

Заключение и обсуждение. Полученные результаты подтверждают наличие возможной перекрестной реактивности между белками коронавируса и антигенами малых нервных волокон человека. Важно отметить, что наибольшее количество общих аминокислотных последовательностей с компонентами периферической нервной системы было выявлено у сезонных коронавирусов HCoV-NKU-1, HCoV-OC43, HCoV-NL63. Наибольшее число сходных пентапептидов обнаружено с белками натриевых каналов. Аутоантитела к данным структурам могут выявляться при аутоиммунных поражениях нервной системы, приводя к развитию полинейропатии, характерной для больных с постковидным синдромом. Наличие указанных антител некоторыми авторами рассматривается как один из наиболее перспективных методов диагностики нейропатии малых волокон. Плексин D1, который по результатам данного исследования имеет 10 общих аминокислотных последовательностей с S-белками коронавируса, участвует в миграции эндотелиоцитов, ангиогенезе и формировании синапсов. Полученные данные позволяют выявить новые потенциальные мишени для развития аутоиммунных реакций, поражающих периферическую нервную систему, возникающих на фоне активности высокопатогенных и сезонных коронавирусов. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда Российской академии наук № 22-15-00113 от 13.05.2022 г., <https://rscf.ru/project/22-15-00113>.

Ойсиева К.Ш., Усатова А.С.

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ

(Научный руководитель – д.т.н. Чащин А.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Новейшим и перспективным методом современных исследований в стоматологической практике, позволяющим целенаправленно выявлять остеопороз, является анализ рентгенологических снимков костей челюсти с использованием компьютерных программ. Причем, результативной оказывается обработка снимков программами, реализующими методологию искусственного интеллекта (ИИ), и основанную на алгоритмах машинного обучения. По анализируемым изображениям выявляется снижение плотности и изменение архитектоники костной ткани, главных признаков проявления остеопороза. Результаты известных исследований указывают на многоплановые перспективы этого направления. В ряде моделей ИИ достигнута высокая достоверность выявления остеопороза. Чтобы установить клиническую ценность моделей

ИИ в диагностике остеопороза и профилактики отторжения имплантантов, нужны дальнейшие исследования, направленные на проверку моделей.

Цель исследования. Систематизация методов диагностических исследований с помощью сверточной нейронной сети в алгоритме глубокого обучения.

Материалы и методы. Для систематизации методов диагностики использовались рентгенологические снимки нижней челюсти, данные ультразвукового исследования микроциркуляции нижней челюсти; использование дополнительных переменных: возраст, индекс массы тела, гендерная принадлежность, данные по соматическим заболеваниям (эндокринных нарушениях, злокачественных новообразованиях); проведение перекрестной проверки, глубокого обучения модели с использованием сверточных нейронных сетей (CNN) и оценка производительности.

Результаты. Повышение эффективности диагностических заключений достигается за счет внесения дополнительных данных и усовершенствований. Разработанный алгоритм диагностики остеопороза, основанный на CNN достиг точности прогнозирования порядка 79%, при чувствительности 74% и специфичности 85%. Введение дополнительных переменных позволяет индивидуализировать данные по каждому пациенту.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют эффективность предложенного метода, упрощают планирование, диагностику и прогнозирование лечения на стоматологическом приеме, и позволяют исключать назначение инвазивных диагностических исследований.

Стернин В.Е.

О ПРОБЛЕМАХ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ РАСПОЗНАВАНИИ МЕДИЦИНСКИХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

(Научный руководитель – к.э.н., доц. Тихомирова А.А.)

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В последние годы одним из важнейших направлений развития компьютерных технологий в медицине становится обработка цифровых изображений: улучшение качества изображения, восстановление поврежденных изображений, распознавание отдельных элементов. При обработке и анализе изображений выделяют следующие основные этапы: фильтрация; предварительная обработка; сегментация; распознавание; диагностика.

Цель. Определить основные проблемные аспекты распознавания медицинских компьютерных изображений.

Материалы и методы. Использованы рабочие материалы при оценке количества форменных элементов крови на компьютерных изображениях. Исследование проводилось с помощью программы QuPath. Также проводился анализ русскоязычных публикаций, входящих в ядро РИНЦ. Всего было рассмотрено 20 публикаций по теме исследования.

Результаты. В ходе проведенного анализа литературных данных выявлено большое разнообразие применяемых моделей и методов сегментации медицинских изображений, при отсутствии единой методологии оценки их качества. Общим для большинства методов обработки цифровых изображений является процесс «сегментации» – разделение четко определенных областей интереса (например, клетки, кластеры клеток, ядра, и др.) от фона. На данный момент выделяют 4 основных метода автоматизированной сегментации медицинских изображений: пороговые методы сегментации; наращивание областей; выделение границ; текстурные методы. Однако, несмотря на многообразие методов, единая методология сегментации изображений отсутствует.

Выводы. В качестве основных проблем при распознавании медицинских изображений выделяют: отсутствие единой методологии оценки качества изображений; выбор наилучшего метода сегментации изображения; непроработанность теоретических воззрений при оценке качества сегментации.

Ясинская Е.П.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА «СОСТАВИТЕЛЬ ОБРАТНЫХ ЗАДАЧ», НА ПРИМЕРЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ.

(Научный руководитель – д.т.н., проф. Чащин А.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. По исходным данным о пациентах компьютерная программа, предназначенная в помощь медицинскому персоналу, в реальном времени формулирует и решает обратные задачи, относящиеся к вопросам рецептуры и рекомендации по выписыванию медикаментозных препаратов для конкретных пациентов. Например, по соотношению между запрашиваемой для конкретного пациента дозировке веществ в [мг] и максимально допустимой суточной норме дозировки, рассчитывается лечебный курс приема в днях, число требуемых упаковок на курс, выписываемых пациенту рецептуры.

Цель. Интеграция компьютерных программ в деятельность медицинского персонала.

Материалы и методы. Построение алгоритмов программ, ориентированных на расчет применительно к ситуациям при выписки пациентам рецептуры лекарственных препаратов. В алгоритм вносится исходное знание, которое программа в дальнейшем использует в расчетах, например, по расчетной формуле $a*b=c$, где, $a=$ количество

вещества в [мг], необходимого пациенту для ежедневной нормы; b = число дней, необходимых для приема пациенту лекарственного препарата. c = количество вещества всего необходимого для курса приема. Затем для пользователя программы подготавливается строка ввода, куда вносятся значения параметров c и a/b (по выбору медицинского сотрудника). Значение a/b на выбор, так как какой-то из этих параметров будет искомым для постановки и решения обратной задачи. Затем идет просчет обратной задачи. Например, отыскивается параметр b (число дней, необходимых для приема пациенту лекарственного препарата). По запросу программы вводится значение a (количество мг вещества, необходимого для ежедневного приема пациентом), c (количество вещества необходимого для всего курса приема). Программа решает обратную задачу: $b=c:a$ и выдает результат, - значение параметра b . Однако, если на выходе программы требуется параметр числа упаковок, то необходимо программу научить определять параметры в зависимости от результата выполнения операции a/b , какое число упаковок требуется прописать. Для этого необходимо дать данные программы о массе вещества в [мг] в одной упаковке и сколько дней одна упаковка принимается пациентом. После этого программа решит обратную задачу.

Результаты. Готовая программа, написанная на языке программирования Python, на выходе будет выдавать решение в зависимости от того, какую из обратных задач требуется выполнить, а именно требуемое количество упаковок лекарства для пациентов из расчета дней приема или максимальной суточной дозы вещества.

Выводы. Программное обеспечение позволяет оптимизировать рабочее время медицинского персонала. Это достигается за счет специализированных программных средств, выполняющих рутинную часть в работе сотрудников; их задачей останется лишь корректно вносить исходные данные, без проведения собственных расчетов, проанализировать рекомендуемый результат от компьютера и принять решение. В современном мире трудно переоценить загруженность медицинских работников. Любое облегчение их труда, не связанное с потерей качества медицинского обслуживания, является залогом развития медицины в целом. Решение этого вопроса всегда будет оставаться актуальным.

СЕКЦИЯ «ГИСТОЛОГИЯ»

Богданова Л.И.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПУЧКОВОЙ ЗОНЫ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС ПОСЛЕ НАЗНАЧЕНИЯ ВЫСОКОУГЛЕВОДНОЙ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ

(Научный руководитель – д. м. н., доц. Мустафина Л.Р.)

Сибирский государственный медицинский университет
Томск, Российская Федерация

Введение. Распространенное на сегодняшний день неправильное питание с высоким содержанием углеводов и жиров приводит к нарушению метаболического

здоровья в целом организме. В этом отношении особенно важны гормоны коры надпочечников, в особенности глюкокортикостероиды пучковой зоны, учитывая их участие в регуляции важнейших видов обмена веществ.

Цель. Изучить морфологические изменения пучковой зоны коркового вещества надпочечников крыс при высокоуглеводной высокожировой диете (ВУВЖД).

Материал и методы. Объектом исследования являлись надпочечники белых крыс-самцов линии Wistar в возрасте 18 месяцев. Весь материал подразделяли на 2 группы: 1-я (n=6) – интактные животные, находящиеся на обычном рационе; 2-я (n=6) – животные, получавшие ВУВЖД в течение 3 месяцев. После выведения животных из эксперимента надпочечники фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, затем заливали в парафин по стандартной методике. Морфометрический анализ проводили с использованием программы для анализа и обработки изображений ImageJ (National Institutes of Health, США), подсчитывали площадь цитоплазмы и ядра эндокриноцитов пучковой зоны, удельную площадь (%) синусоидных капилляров, ширину коркового вещества. Для фотографирования микропрепаратов использовали микроскоп «Микмед-6» (Россия). Полученные данные обрабатывали методами описательной статистики с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Вычисляли медиану (Me) и интерквартильный ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$) интервал, для оценки различий использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, статистически значимые отличия оценивали при $p < 0,05$, при $0,05 \geq p \geq 0,06$ высказывались о тенденции.

Результаты. Морфологические изменения пучковой зоны коры надпочечников в группе с ВУВЖД включали выраженное полнокровие и расширение сосудов. В обеих группах цитоплазма эндокриноцитов имела ячеистый вид за счет большого количества клеточных включений. Морфометрический анализ выявил статистически значимые отличия в площади цитоплазмы и ядер у 18-месячных животных, которые составили у интактных крыс 0,67 (0,62-0,78) мкм² для цитоплазмы и 0,16 (0,16-0,19) мкм² для ядра, у крыс с ВУВЖД – 0,87 (0,78-0,95) мкм² для цитоплазмы и 0,21 (0,19-0,23) мкм² для ядра, $p < 0,05$. При сравнении показателей у 18-месячных интактных животных и крыс с ВУВЖД, отмечалась тенденция к увеличению удельной площади синусоидных капилляров (соответственно, 9,1 (5,7-11,4) % и 11,4 (10,2-17) %; $p = 0,052$). Выявлялось статистически значимое увеличение ширины коркового вещества надпочечников: с 28,24 (24,38-31,67) мкм у интактных до 46,95 (40,85-52,78) мкм у крыс с ВУВЖД, $p < 0,05$.

Выводы. Таким образом, увеличение потребления углеводов и жиров может приводить к увеличению площади цитоплазмы и ядра эндокриноцитов пучковой зоны надпочечников и за счет этого к увеличению ширины коркового вещества. Вероятно, морфологические изменения коркового вещества надпочечников, включая тенденцию к увеличению удельной площади синусоидных капилляров, указывают на функциональные изменения органа, такие как усиление синтеза гормонов пучковой зоны коры надпочечников глюкокортикоидов.

Браун Д. А.¹, Григорьева Е. А.²

ВЛИЯНИЕ КРЕМНИЯ, ПОСТУПАЮЩЕГО С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ В ТЕЧЕНИЕ ДЕВЯТИ МЕСЯЦЕВ, НА МИКРОМОРФОЛОГИЮ ПОЧЕК ЛАБОРАТОРНЫХ БЕЛЫХ КРЫС

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Гордова В. С.¹, д.б.н., проф. Сергеева В. Е.²)

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, г. Калининград, Российская Федерация

²Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары, Российская Федерация

Введение. Имеются исследования, доказывающие роль кремния, поступающего с питьевой водой в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний в течение трех месяцев, в уменьшении размеров почечных клубочков кроликов и мышей. Интересно, отразится ли действие кремния, поступающего в течение более длительного времени, на морфологии почечных телец и канальцев нефронов.

Цель. Изучить влияние кремния, поступающего с питьевой водой в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний в течение девяти месяцев, на морфологию почек лабораторных белых крыс.

Материалы и методы. Для эксперимента были взяты десять лабораторных белых крыс, содержащиеся в условиях вивария. Пять крыс (контроль) получали питьевую бутилированную воду, пять крыс (опыт) – ту же воду с добавлением девятиводного натрия метасиликата в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний. Через девять месяцев из почек крыс были приготовлены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, а также поставлена непрямая иммуногистохимическая реакция на выявление белка НКСС2. Далее были сделаны микрофотографии препаратов (x200, 20 полей зрения, x900, 20 полей зрения для каждого животного) с помощью светового микроскопа, камеры «AmScore». В одноименной программе были произведены морфометрические измерения площадей почечных телец и клубочков в них, а также высоты эпителия дистальных канальцев и высоты апикальной части занятой белком НКСС2. В программе «Microsoft Excel» был произведен статистический анализ полученных численных данных с расчётом средних показателей по результатам морфометрии. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Все измерения далее приводятся в пикселях (px).

Результаты. Визуально в гистологических препаратах почек крыс, получавших кремний, клубочки имеют меньшие размеры. Эпителий дистальных канальцев, содержащий белок НКСС2, выглядит одинаковым у крыс обеих групп: апикальные части эпителиоцитов имеют темно-коричневую окраску. Морфометрия показала, что в опыте уменьшается средняя площадь почечных телец в 1,2 раза ($p=0,001$) и средняя площадь клубочков в 1,3 раза ($p=0,001$), при этом относительная площадь, занимаемая клубочком в почечном телце составила $63,53 \pm 0,02\%$ в контрольной группе и $69,49 \pm 0,01\%$ ($p=0,001$) в опытной группе. Под влиянием кремния происходит уменьшение высоты апикальной

части эпителиоцитов канальцев, занятой белком: в контрольной группе животных она равна $120,37 \pm 3,21$ рх, а в опытной – $110,47 \pm 3,27$ рх ($p=0,03$). Высота эпителия оказалась сопоставимой, при этом у крыс, получавших кремний, высота апикальной части, занятой белком НКСС2, уменьшилась на 10% ($120,37 \pm 3,21$ рх и $110,47 \pm 3,27$ рх соответственно ($p=0,03$)).

Выводы. Под действием кремния, поступающего с питьевой водой в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний в течение девяти месяцев, на морфологию почек лабораторных белых крыс, происходит уменьшение площади почечных телец и клубочков и снижение экспрессии белка НКСС2 в дистальных канальцах. Обнаруженные нами изменения являются косвенным подтверждением наличия системного иммунного воспаления, вызываемого кремнием, в котором, возможно, принимают участие менингеальные макрофаги, выделяющие фактор некроза опухолей. Данный фактор влияет на белок НКСС2, подавляя его экспрессию.

Венедиктов А. А., Кузьмин Е. А., Ковригин В. А., Пьявченко Г. А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

(Научный руководитель — д. м. н., проф. Кузнецов С. Л.)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
Москва, Российская Федерация

Введение. Липополисахарид грамотрицательных бактерий (ЛПС) часто используют для моделирования хронического генерализованного воспаления. Обычно так достигают предсказуемого эффекта с явными клинико-гистологическими проявлениями. При этом для заболеваний органов с активным метаболизмом нередко субклинические состояния, требующие исследования терапевтических опций. Возникает задача моделирования таких состояний путем калибровки режимов дозирования ЛПС.

Цель. Мы изучали морфологические изменения в органах-мишенях при технически легко достижимых режимах дозирования ЛПС, недостаточных для моделирования клинически выраженного генерализованного хронического воспаления. Нулевая гипотеза предполагала невозможность значимых изменений.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны крысы Wistar мужского пола в возрасте 6 недель ($n=9$), рандомизированные по массе тела ($182,5 \pm 5,0$ г). Животных случайным образом распределили по трем группам. 1-ая группа получила ЛПС *E. coli* 055:B5 («Sigma-Aldrich») в дозе 25 мкг/кг 1 раз в сутки интраперитонеально в

течение 4 суток с развитием явных клинических проявлений в течение 1 недели (широко применяемый у крыс режим дозирования); 2-ая группа в дозе 23 мкг/кг в течение 4 суток без клинических проявлений в течение 2 недель с момента последнего введения; оставшиеся крысы получали физиологический раствор. Животных выводили из эксперимента введением золазепам в дозе 50 мг/кг с забором печени, почек и легких и фиксацией их в забуференном 10 % формалине с последующим гистологическим исследованием срезов толщиной 5 мкм с окраской гематоксилином и эозином. Выполняли морфометрию следующих показателей (число измерений $n=3$ для одного животного по одному в центре поля зрения на случайно выбранный срез): диаметр клубочка нефрона; расстояние между печеночными балками; толщина печеночной балки; ширина межальвеолярной перегородки. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 01-22 от 20.01.2022).

Результаты. Для оценки статистической значимости наблюдаемой небольшой выборки использовали критерий Манна-Уитни. Все следующие изменения при субклиническом воздействии ЛПС статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p<0,05$): максимальный диаметр клубочка нефрона уменьшен ($91,57 \pm 5,79$ мкм по сравнению с $112,8 \pm 8,99$ мкм; U-критерий = 5) с патологическими изменениями структуры (выпадение большей части содержимого, сморщивание клеток, точечные геморрагии); в дольках печени расстояние между балками увеличено ($11,95 \pm 1,85$ мкм по сравнению с $6,17 \pm 1,16$ мкм; U-критерий = 0) и заполнено подвергшейся гемолизу кровью, а ширина балки уменьшена ($7,74 \pm 0,97$ мкм по сравнению с $11,95 \pm 1,30$ мкм; U-критерий = 1) с повышенным накоплением в гепатоцитах липофусцина и сморщиванием клеток; ширина межальвеолярных перегородок увеличена ($11,39 \pm 3,14$ мкм по сравнению с $5,24 \pm 1,37$ мкм; U-критерий = 6) без признаков гипертрофии альвеолоцитов, сосуды микроциркуляторного русла тромбированы, толщина базальных мембран увеличена.

Выводы. Полученные результаты показывают наличие изменений в органах-мишенях даже при дозах ЛПС ниже стандартно применяемых. Продолжительность и качество жизни крыс после 4 суток применения ЛПС в дозе 23 мкг/кг видимо не страдали, что позволило обеспечить выведение животных из эксперимента спустя две недели после последнего введения, моделируя не острое повреждение, а хроническое генерализованное воспаление. Эксперимент уточняет способ достижения субклинических эффектов у крыс для изучения низкодозового воздействия лекарственных средств.

Гараева А.З., Чемеева Д.Е.

ИЗУЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Соловьев А.А.)

Введение. По результатам многочисленных исследований патология сердечно-сосудистой системы доминирует в заболеваемости и смертности больных с почечной недостаточностью. Согласно статистике примерно 80% пациентов с почечной недостаточностью находятся на программном гемодиализном лечении. Современные технологии программного гемодиализа предоставляют большой спектр возможностей для отслеживания определенных параметров пациента в ходе процедуры.

Цель. Сравнить структурные особенности эндотелиоцитов здоровых людей и пациентов, находящихся на гемодиализном лечении; изучить цитологические характеристики эритроцитов и эндотелиоцитов у здоровых и больных людей; провести подсчет эндотелиоцитов в камере Горяева у здоровых людей и пациентов, находящихся на гемодиализном лечении; провести сравнительную характеристику количества эндотелиоцитов; проанализировать результаты, полученные в ходе экспериментального исследования.

Материалы и методы. Определение состояния эндотелиальных клеток проводилось путем электрофоретического исследования. Подсчет эндотелиоцитов здоровых и больных людей осуществлялся в камере Горяева. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ. Данные представлены как «среднее – стандартное отклонение». Значимость различий для количественных данных между группами оценивалась с помощью U – критерия Манна-Уитни. Статистическая связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента корреляции.

Результаты. В соответствии с поставленными задачами нами было исследована кровь 10 здоровых людей и 10 пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом в отделении гемодиализа в БУЗ УР «ГКБ №6 МЗ УР». Продолжительность сеанса гемодиализа в среднем составляла 3 часа 3 раза в неделю. В группу обследованных входили больные в возрасте 25-66 лет. Проанализировав полученные в ходе работы результаты, было установлено, что у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, наблюдается дисфункция эндотелия, так как в их крови отмечается существенное повышение эндотелиальных клеток.

Выводы. При программном гемодиализе увеличивается количество десквамированных эндотелиоцитов, что свидетельствует о наличии у этой группы больных эндотелиальной дисфункции.

Горбунова М.А., Ленцова С.И.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СТАЛЮРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ» НА КРОВЬ ЧЕЛОВЕКА

(Научный руководитель - к.м.н., доц. Соловьев А.А.)

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Ижевск, Российская Федерация

Введение. На данный момент именно аллергия является одной из самых распространенных болезней на Земле. Еще в конце XX века ВОЗ делала прогнозы, что аллергия станет самой большой проблемой мирового здравоохранения. Нами был предложен способ персонализированной диагностики аллергии *in vitro*. Способ выявления аллергии с помощью определения электрофоретической подвижности эритроцитов, включающий взаимодействие крови и аллергена, отличается тем, что используется сразу аллерген и его антипод, электрофоретическая подвижность определяется с помощью прямого наблюдения и произведением замеров амплитуды эритроцитов. Преимущество данного метода в том, что исследования производятся в течении 10 минут *in vitro*, не неся вреда пациенту.

Цель. Выявить возможность обнаружения аллергии на пыльцу березы с использованием микроэлектрофореза и лекарственного препарата СТАЛЮРАЛЬ «Аллерген пыльцы березы».

Задачи. Разработать алгоритм, включающий в себя исследование с помощью знакопеременного микроэлектрофореза крови людей, имеющих аллергию на пыльцу березы до применения лекарственного средства, после добавления лекарственного средства. Сравнить результаты исследований и обобщить полученные данные.

Материалы и методы. Объектом исследования служили форменные элементы крови пациентов (эритроциты, лейкоциты), страдающих аллергией. Использовали метод знакопеременного микроэлектрофореза и изучали влияние аллергена березы и лекарственного препарата СТАЛЮРАЛЬ на размер, форму и дзета-потенциал эритроцитов. Для исследования использовали капиллярную кровь, разбавленную раствором NaCl 0,9% и окрашенную 0,5% метиленовым синим. Кровь разделили на три ячейки, в одну из которых добавили аллерген березы, в другую лекарственный препарат, одна из ячеек была контрольной.

Результаты. Электрическая реакция эритроцитов человека (дзета-потенциал) на аллерген в электрическом поле при добавлении аллергена в 80% случаев была равна нулю, имело место разрушение лейкоцитов. В ячейки с добавленным лекарственным препаратом наблюдалось восстановление электрических свойств эритроцитов, мини-блеббинг нейтрофилов, размеры эритроцитов в норме. В контрольной ячейке амплитуда увеличивается, эритроциты шаровидной формы, лейкоциты с выраженным блеббингом.

Выводы. Выявлено, что при взаимодействии аллергена с кровью, происходит блокада электрических свойств эритроцитов, наблюдается выраженная реактивность лейкоцитов, часть лейкоцитов разрушается. Воздействию препарата СТАЛОРАЛЬ приводит к восстановлению и нормализации электрических свойств эритроцитов. Полученные результаты могут быть использованы для индикации и терапии аллергии.

Гук В.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОРЫ В ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ ОЧАГЕ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМЕ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Постникова Т.Ю.)

¹Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого

²Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Височная эпилепсия — это тяжёлое расстройство центральной нервной системы, часто дебютирующее в детском возрасте и влияющее на морфофункциональное созревание головного мозга. До 30% случаев эпилепсии являются фармакорезистентными (ФРЭ), то есть, устойчивыми к доступным в клинической практике методам фармакотерапии. Изучение морфологических изменений в зоне эпилептических очагов необходимо для понимания механизмов патогенеза этого заболевания и разработки новых подходов к его лечению.

Цель. Изучить морфологические изменения в коре и прилегающем белом веществе в зоне эпилептического очага у детей разного возраста, оперированных по поводу локальной ФРЭ.

Материалы и методы. Исследован послеоперационный материал ткани височной доли, полученный в ходе хирургического лечения ФРЭ у детей разных возрастных групп: 2–5, 7–8, 10–13 и 15–17 лет. Операции были проведены в отделении нейрохирургии детского возраста НИО нейрохирургии, ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Удаленные кусочки ткани головного мозга фиксировались в 4%-растворе парафармальдегида в течение 2–7 суток при температуре 4°C. Затем проводилась криопротекция материала в 30%-растворе сахарозы и дальнейшая заморозка при температуре -80 °C. Гистологические срезы толщиной 20 мкм изготавливали на криостате. Затем проводили обзорную окраску срезов гематоксилин-эозином, для оценки клеточного состава срезы окрашивали 0,05% раствором тионина по методу Ниссля. Для исследования состояния микроглии проводили иммуногистохимический анализ с помощью антител к белку Iba-1, для выявления астроглии использовали антитела к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) – белку цитоскелета астроцитов с последующей обработкой вторичными антителами с флуоресцентными маркерами. Изучали

морфологические изменения в коре и прилегающем белом веществе в зоне эпилептического очага. Изображения срезов мозга получали с помощью светового и конфокального микроскопов Leica.

Результаты. В кортикальной эпилептической ткани отмечено значительное число нейронов с измененной морфологией, выявлены нейроны с более темным (ацидофильным) окрашиванием, найдены дисморфичные нейроны и нейроны гигантских размеров с извитыми или утолщенными апикальными дендритами. Обнаружены баллонные клетки и незрелые нейроны. Также выявлена эктопия нейронов в белое вещество. В ряде образцов показано нарушение ламинарной организации коры. Это свидетельствует о наличии признаков фокальной кортикальной дисплазии (ФКД), что характерно для височной эпилепсии. ФКД II типа преобладала у всех групп детей. Из них ФКД Па типа была верифицирована в 61% случаев, а ФКД Пб – 23%. В эпилептическом очаге обнаружено большое количество активированных микроглиальных клеток, что является признаком нейровоспаления. Астроциты преобладали в 1-м слое коры, а в остальных слоях их количество снижено. Кроме изменений клеток мозга, мы наблюдали извитость и отечность сосудов, означающие изменение их тонуса.

Выводы. При гистологическом исследовании височной коры в зоне эпилептической активности выявлен комплекс изменений, отражающий сложные патогенетические взаимодействия, развивающиеся при формировании эпилептического очага. Дефицит астроглии в височной коре может приводить к увеличению концентрации калия, что в свою очередь, может способствовать формированию в этой области эпилептического очага, а также привести к усилению и пролонгированию эпилептической активности.

Работа поддержана грантом РФФ 21-15-00430.

Золотская Е.Ю.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ V СЛОЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ ЗОНЫ КОРЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФРУКТОЗО-ЖИРОВОЙ ДИЕТЫ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Мустафина Л.Р.)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Томск, Российская Федерация

Введение. От потери зрения страдают более 400 миллионов человек во всем мире. Нарушения, которые могут вызывать проблемы со зрением, включают возрастную макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию, помутнение роговицы, инфекции. Нарушение зрения может быть вызвано проблемами в головном мозге из-за инсульта, травмы. Подробно изучено влияние повреждающих факторов на все компоненты сетчатки,

однако на сегодняшний день накоплено недостаточно информации о его влиянии на центральный отдел зрительного анализатора – первичную зрительную область коры.

Цель. Изучить морфологические изменения V слоя зрительной зоны коры при применении фруктозо-жировой диеты (ФЖД).

Материалы и методы. Эксперименты выполняли на 42 белых беспородных крысах линии Вистар. Группы исследования: 1-я (n = 3) – крысы интактные (возраст 6 мес.), содержащиеся на стандартном рационе в течение 3 мес; 2-я (n = 18) – крысы (возраст 6 мес.), содержащиеся на ФЖД в течение 3 мес; № 3 (n = 3) - интактные (возраст 18 мес.), содержащиеся на стандартном рационе; № 4 (n = 18) - крысы (возраст 18 мес.), содержащиеся на ФЖД в течение 3 мес. Объект исследования - V слой первичной зрительной коры. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации, затылочную долю головного мозга фиксировали в 10 %-ном растворе формалина, по стандартной методике заливали в парафин, готовили гистологические срезы, которые окрашивали крезоловым фиолетовым по Нисслю. При увеличении микроскопа x1000 подсчитывали процентное содержание нейронов с хроматолизом, гиперхромных нейронов (расчеты производили на 200 клеток). Статистическую обработку проводили в программе SPSS Statistics (IBM), с использованием критерия Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни. Достоверность различий считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. У 6- и 18-месячных животных при применении ФЖД морфологические изменения нейронов в V слое зрительной коры выражались в снижении количества нормохромных нейронов, появлении нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом, дегенеративных и ишемических изменений нейронов, перицеллюлярных и периваскулярных отеках. Сравнительный морфометрический анализ у 6-месячных крыс, находившихся на ФЖД, показал достоверное увеличение процентного содержания нейронов с очаговым хроматолизом (до 12% [10;13,5]; $p \leq 0,05$) и гиперхромных нейронов без сморщивания (до 5% [2;6]; $p \leq 0,05$) что, соответственно, в 1,2 и 2,5 раза превышало показатели у 6-месячных интактных животных. У 18-месячных крыс на ФЖД наблюдалось увеличение процентного содержания нейронов с очаговым (17% [16;17]) и тотальным (14,5% [14;14,5]) хроматолизом, значимо превышающее значения у интактных 18-месячных животных (соответственно 12% [11;12,5], $p \leq 0,05$ и 11% [10,5;12], $p \leq 0,05$). При этом количество нормохромных нейронов в группе 18-месячных крыс на ФЖД снижалось до 47% [39;57] (в группе интактных животных – 86% [84;86,5]; $p \leq 0,05$).

Выводы. Таким образом, назначение ФЖД в течение 3-х месяцев провоцирует появление в V слое зрительной коры нейронов с хроматолизом, гиперхромных нейронов. Установлено, что данные нарушения прогрессируют по мере увеличения возраста, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии ФЖД, усиливающимся с возрастом.

Зубарева А.С.^{1,2}, Зубарева Т.С.^{1,2}

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ МЕМБРАН ПРИ СТАРЕНИИ. ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

(Научный руководитель – з.д.н. РФ, проф., д.м.н. Кветной И.М.)

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Митохондрии являются уникальными клеточными органеллами, которые кроме основной деятельности по выработке и обеспечению клетки энергией, участвуют в осуществлении и других биологически значимых функций (клеточном обновлении, метаболизме, апоптозе, реализации эндогенных механизмов клеточного иммунитета). Важным критерием оценки деятельности митохондрий является состояние и потенциал наружной митохондриальной мембраны, основными белками которой являются белки TOM70 и TOM20 (TOM - транслоказа внешней мембраны митохондрий), участвующие в транспорте и обеспечивающие потенциал внутренней мембраны для выработки АТФ и импорт всех белков-предшественников митохондрий. Кроме того, экспрессия митохондриального белка TOM70 приводит к более сильному иммунному ответу, а также к активации других митохондриальных сигнальных белков, обеспечивающих защиту против инфекции. Изучение структурно-функциональной организации и механизмов регуляции митохондрий перспективно для разработки таргетных путей действия фармакологических препаратов при различной патологии и старении организма.

Цель. Изучение изменения экспрессии митохондриальных белков TOM20 и TOM70 при естественном старении *in vivo* и выяснения возможности использования этих белков как биомаркеров процесса старения и потенциальных мишеней для таргетной терапии.

Материалы и методы. Исследование проведено на 12 крысах линии Вистар, самок и самцов поровну, двух возрастных групп: молодые (4 мес) и старые (более 18 мес), с развившимся процессом инфламэйджинга (хронического иммунного воспаления). Для молекулярно-микроскопического анализа (общеморфологического и методом ИГХ) отобраны образцы печени, как органа, клетки которого богаты митохондриями.

Результаты. Морфологический анализ выявил в образцах печени старых животных в сравнении с молодой группой умеренные дисциркуляторные и дистрофические изменения гепатоцитов, с крупными ядрами гепатоцитов, лимфоцитарными инфильтратами в центральной зоне ацинуса, умеренным очаговым накоплением гликогена. В подгруппе молодых самцов показатели экспрессии TOM20 и TOM70 можно рассматривать как базовые уровни, что связано с отсутствием гормональных колебаний, оказывающих влияние на общие метаболические процессы. Они составляли $72,5 \pm 3,9$ и $67,4 \pm 1,6$ (%) соответственно, относительной площади экспрессии биомаркера к общей площади клеток в поле зрения. Экспрессия

митохондриальных белков в печени молодых самок составила $68,5 \pm 1,7$ % для TOM20 и $62,1 \pm 3,8$ % для TOM70. Показатели экспрессии митохондриальных маркеров в печени старых животных статистически достоверно отличалась от установленных уровней в группе молодых животных. В группе старых самцов экспрессия составила $55,1 \pm 3,7$ для TOM20 и $61,5 \pm 0,5$ для TOM70, а в группе самок $62,3 \pm 2,6$ для TOM20 и $60,3 \pm 2,2$ для TOM70. Гепатоциты - клетки в меньшей степени подверженные прямому влиянию эстрогенов, поэтому достоверных различий между группами самок и самцов выявлено не было.

Выводы. В группе старых животных отмечается изменение общего метаболизма клеток со снижением синтеза мембранных митохондриальных белков, обеспечивающих стабильность этих органелл. Проведение дальнейших экспериментальных исследований с использованием фармакологических препаратов или физиологического воздействия геропротекторного, иммуномодулирующего, метаболического, противовирусного, кардио- или нейропротекторного действия, позволит детализировать представления о механизмах взаимодействия внутриклеточных сигнальных молекул и определить перспективы использования белков митохондриальных мембран как мишеней для таргетной терапии.

Искандерова А.Ю.

ЭКЗОСОМЫ КАК СИСТЕМА ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ КЛЕТКАМИ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Зыбина Т.Г.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Экзосомы – микроскопические внеклеточные мембранные пузырьки, которые формируются внутри клеток, содержат белки, ДНК и РНК и потому служат для передачи информации из одних клеток в другие. Их участие в транспорте веществ и передаче информации обусловлено тем, что на поверхности мембраны экзосом имеются специальные рецепторы, которые обеспечивают точную доставку веществ органам и тканям-мишеням. Они образуются внутри клеток в составе мультвезикулярных телец, окруженных мембраной, внутри которых находится, в свою очередь, множество мембранных пузырьков – будущих экзосом. Выделяясь из клетки путем экзоцитоза, экзосомы способны оказываться во всех жидкостях организма, через которые они способны передвигаться, пока не достигнут клеток-мишеней того или другого органа или ткани.

Цель. Рассмотреть строение и химический состав экзосом, их цитогенез, механизмы передачи информации экзосомами, функции экзосом в организме и их роль в медицинской диагностике и лечении заболеваний.

Материалы и методы. Анализ базы данных EVmiRNA – профилей экспрессии микроРНК внеклеточных везикул, <http://bioinfo.life.hust.edu.cn/EVmiRNA>.

Результаты. Собранный материал, характеризуя строение и функции экзосом, демонстрирует их роль в транспорте веществ и межклеточной коммуникации, которая обусловлена их уникальными биохимическими, физическими и физиологическими свойствами. Это обуславливает возможности их использования в медицинских исследованиях для диагностики различных заболеваний. Наличие экзосом в абсолютно всех биологических жидкостях представляет возможность неинвазивной диагностики методом «жидкой биопсии» - методом получения данных о внутриклеточном содержимом различных тканей при помощи анализа содержимого экзосом, особенно различных видов РНК как отражения экспрессии генов в норме и патологии. Для терапии различных заболеваний возможно использовать биологические функции экзосом, связанные с доставкой белков, РНК и сигнальных молекул в разные виды клеточных структур, что обеспечивает их большой потенциал в качестве терапевтического агента. В последнее время показаны природные достоинства экзосом в качестве естественных систем адресной доставки лекарственных средств в клетки-получатели и их преимущества перед искусственными наноконтейнерами. В частности, применение экзосом может быть чрезвычайно эффективным для лечения онкологических заболеваний. Так, дексосомы - экзосомы, которые были выделены из зрелых дендритных клеток, вызывают исключительно сильный иммунный ответ. Они содержат на своей поверхности множество молекул МНС I и II, ICAM-1, тетраспанинов и лигандов, активирующих натуральные киллеры, этим и объясняется их перспективное использование для иммунной терапии опухолевых процессов. Весьма перспективным является применение экзосом, выделенных из мультипотентных мезенхимных стволовых клеток (ММСК), которые, обладая крайне высокой пролиферативной активностью, имеют низкий риск туморогенности.

Выводы. Благодаря своим свойствам экзосомы в современной науке находят применение для адресной доставки веществ, способных у к перепрограммированию и коррекции функций клеток. Поэтому в последнее время наблюдаются тенденции перехода от клеточной терапии (в основном с использованием стволовых клеток) к бесклеточной, в которой применяется потенциал внеклеточных везикул.

Клюшина Т.С., Калашиников Ф.Е.

СТРОЕНИЕ АОРТЫ, ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА В МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА МЫШАХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛОКСАМЕРА Р-407

(Научный руководитель - к.м.н., доц. Дзюман А.Н.)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Томск, Российская Федерация

Введение. Моделирование большинства атеросклеротических изменений, приближенных к процессам, происходящим у человека, осуществляется на мышах линии C57BL/6 по причине доступности и возможности к вариации протоколов воздействия на модельный объект. Главным признаком ранних атеросклеротических изменений в модели считается появление в стенке аорты ксантомных клеток, при этом другие характерные изменения не обнаруживаются. Однако морфометрического описания стенки аорты, стенок органов желудочно-кишечного тракта в отношении выраженности ксантоматоза при влиянии на мышей пероральным введением Р-407, на данный момент в литературе не представлено.

Цель. Количественно оценить выраженности ксантоматоза в стенках аорты, желудка, кишечника в модели экспериментального атеросклероза у мышей с введением полуксамера Р-407.

Материалы и методы. В исследовании были использованы 13 самок *Mus musculus*, возрастом 18 недель, с диапазоном масс тела в 156–189 граммов, животных разделили случайным образом на 2 группы (в группе № 1 – интактная – 5 самок, в группе №2 – экспериментальная – 8 самок). Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, изучали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss). Микрофотографии получены на фотокамеру Canon G10 (Canon), обрабатывались снимки в программе ImageJ (NIH). Оценивалась удельная плотность ксантомных клеток в стенке аорты, желудка, толстого и тонкого кишечника (количество клеток/мкм²). Сравнение по признаку удельной плотности ксантомных клеток проводилось между интактной и экспериментальной группами по перечисленным органам соответственно, с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни в пакете программ STATISTICA 13.3. Различия считали значимыми при $p > 0,05$.

Результаты. Отсутствуют статистически-значимые различия в отношении удельной плотности ксантомных клеток в стенке аорты между интактной и экспериментальной группами ($U=3,50$; $p=0,14$). Наблюдаются межгрупповые различия в удельной плотности ксантомных клеток в слизистой оболочке желудка ($U=17,50$; $p=0,002$); в подслизистой оболочке толстого кишечника ($U=27,50$; $p=0,01$); в слизистой оболочке толстого кишечника ($U=27,50$; $p=0,01$); в слизистой оболочке тонкого кишечника ($U=20,00$; $p=0,004$).

Выводы. Признак атеросклеротических изменений в модели экспериментального атеросклероза у мышей с введением полуксамера Р-407 выражен значительно в стенке органов желудочно-кишечного тракта, чем в стенке аорты, где различия в удельной плотности ксантомных клеток между интактной и экспериментальной группами отсутствуют.

Коняева А.Д.¹

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕОАНГИОГЕНЕЗА РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОЛИМЕРНОЙ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Варакута Е.Ю.)

¹Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
Томск, Россия

Введение. Неoангиогенез является базисным механизмом заживления раневых дефектов (РД), определяющим формирование хорошо васкуляризированной соединительной ткани без рубцовых изменений.

Цель. Изучить морфологические особенности неoангиогенеза в области РД слизистой оболочки полости рта (СОПР) при использовании полимерной мембраны (ПМ) и без нее.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 25-ти крысах линии Wistar, разделенных на 3 группы: 1-я (n=5) – интактные животные, 2-я (n=10) – животные с открытым РД СОПР в области щеки, 3-я (n=10) – животные с РД СОПР, перекрытым ПМ. Выведение животных из исследования проводилось на 3-и и 12-е сутки. Иссекалась СОПР из области РД, изготавливались гистологические препараты для иммуногистохимического исследования с использованием кроличьих поликлональных антител к VEGF и электронной микроскопии по стандартным методикам. При помощи светового микроскопа подсчитывался индекс H-Score для VEGF по формуле: $H\text{-score} = \sum P(i) \times i$, где, i — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0-4, $P(i)$ — доля клеток, окрашенных с разной интенсивностью, где 0 — отсутствие окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — среднее окрашивание, 3 — сильное окрашивание, 4 — очень сильное окрашивание. Изучались ультраструктурные изменения в эндотелиоцитах (ЭЦ) новообразованных сосудов (НС) при помощи электронного микроскопа. Количественные показатели считали достоверными при $p < 0,05$ с использованием критерия Уилкоксона.

Результаты. На 3-и сутки на периферии РД во 2-ой и 3-ей группах наблюдались множественные измененные сосуды со стазом, сладжем и тромбозом. В области РД визуализировались тонкостенные НС, их ЭЦ экспрессировали VEGF, показатель H-Score в 3-ей группе был в 4,7 и 1,4 раз достоверно больше, чем в 1-ой и 2-ой группах соответственно ($p < 0,05$). На ультраструктурном уровне во 2-ой группе плазмолемма ЭЦ не образовывала микроворсинки в люминальную сторону, что свидетельствовало о нарушении транскапиллярного обмена. Эндотелиальная выстилка и базальная мембрана были тонкими, межэндотелиальные пространства расширенными, клетки были бедны органеллами. В группе с ПМ в области люминального края НС в ЭЦ визуализировалось большое количество микропиноцитозных пузырьков и многочисленные микроворсинки. В цитоплазме ЭЦ хорошо визуализировались органеллы. На 12-е сутки во 2-ой группе по-прежнему визуализировались сосуды со стазом, сладжем, тромбозом и перикапиллярным

отеком, сохранялись ультраструктурные признаки нарушения транскапиллярного обмена. В 3-ей группе зрелые сформированные сосуды микроциркуляторного русла без явлений сладжа, стаза и тромбоза, которые были окружены структурированными волокнами соединительной ткани, периваскулярный отек отсутствовал. Базальная мембрана была непрерывной, равномерной толщины. Органеллы были представлены в достаточном количестве, имели типичную структуру. Активно протекал транскапиллярный обмен, о чем свидетельствовало большое количество микропиноцитозных пузырьков и выростов плазматической мембраны в сторону просвета сосудов. Индекс H-score VEGF во 2-ой группе становился в 1,45 раз меньше контрольных значений, что свидетельствовало об ухудшении микроциркуляции в области РД, а в 3-ей был в 1,6 и 2,4 раза достоверно больше, чем в 1-ой и контрольной группах ($p < 0,05$).

Выводы. Использование ПМ способствует более быстрому неоангиогенезу в области РД СОПР, что сопровождается улучшением транскапиллярного обмена и увеличением экспрессии VEGF.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-25-00346
<https://rscf.ru/project/23-25-00346>

Кротова А.С.¹, Парахина Л.И.¹, Парахина А.И.¹, Трошина Д.А.², Хромова А.Е.¹

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА И ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

(Научные руководители - к.м.н., доц. Саломейна Н.В., к.м.н., доц. Чернова Т.Г.)

¹Новосибирский государственный медицинский университет
2ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области»
Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Преэклампсия- это осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией и отеками. При этом 10–15% всех случаев материнской смертности приходится на долю преэклампсии или эклампсии. Несмотря на важную роль преэклампсии в развитии патологий плода, патогенез данного осложнения беременности до сих пор остается недостаточно изученным. Важным патогенетическим звеном развития преэклампсии является повреждение спиральных артерий, которое может возникать под влиянием различных факторов, в том числе и инфекционных. Следовательно, нельзя недооценивать роль инфекционного агента в развитии преэклампсии, поскольку снижение антимикробной резистентности организма беременной женщины способствует контаминации плаценты условно-патогенными микроорганизмами при их распространении из очагов хронического воспаления.

Цель. Изучить роль инфекционного фактора в развитии преэклампсии и оценить гистоморфологические изменения в плаценте

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни и 75 плацент, предоставленных роддомом ГБУЗ НСО «ГКБ №1», которые были разделены на три группы: в I группу вошли плаценты от женщин с тяжелой преэклампсией (n=26), во II – с умеренной преэклампсией (n=24), III группа была контрольной и включала в себя плаценты от женщин, без преэклампсии (n=25). Проводилось морфометрическое и бактериологическое исследование последа. Полученные цифровые данные были статистически обработаны с помощью пакета программ Excel. Достоверность различий сравниваемых величин определяли на основании критерия Манна-Уитни.

Результаты. При бактериологическом исследовании плацент в 100% случаев при тяжелой и при умеренной преэклампсии отмечался рост микроорганизмов, в то время как в контрольной группе микроорганизмы высевались лишь в 57% случаев. Во всех исследуемых группах высевались бактерии семейства Enterobacteriaceae. Однако в I группе помимо бактерий семейства Enterobacteriaceae были выделены такие микробы как Streptococcus anginosus, Enterococcus faecalis и Staphylococcus hominis. При морфометрическом исследовании плацент выявлено достоверное увеличение поверхностной плотности стромы терминальных ворсин в I и во II исследуемых группах, по сравнению с контролем. При тяжелой преэклампсии наблюдается уменьшение поверхностной плотности фетальных капилляров. В плацентах пациенток с тяжелой преэклампсией отмечается снижение количества синцитио-капиллярных мембран по сравнению с другими исследуемыми группами.

Выводы. В группе плацент с тяжелой преэклампсией наблюдается увеличение поверхностной плотности стромы терминальных ворсин и снижение поверхностной плотности фетальных капилляров, что ведет к ухудшению транспорта питательных веществ к плоду и может служить причиной развития задержки внутриутробного развития плода и гипоксии плода. Микробиота плацент при тяжелой преэклампсии отличается большим разнообразием микроорганизмов, что позволяет с новой позиции взглянуть на патогенез преэклампсии и требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Обухова Е.В.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Кирьянов Н.А.)

Ижевская государственная медицинская академия
Ижевск, Российская Федерация

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) желудка являются наиболее распространенными злокачественными опухолями человека. Эти опухоли редко

обнаруживают на ранних стадиях по причине отсутствия специфических клинических проявлений. Однако поиск методов своевременной и точной диагностики является актуальным. При рутинном гистологическом исследовании при окраске гематоксилином и эозином гистогенез высокодифференцированных опухолей, как правило, не вызывает затруднений. Однако иногда гистогенез опухолевых клеток совершенно невозможно определить. В этих случаях иммуногистохимическое исследование позволяет установить гистогенетическую принадлежность опухолевых клеток.

Цель. Оценить иммуногистохимическую картину клеточного состава злокачественных новообразований желудка.

Материалы и методы. Изучен биопсийный и операционный материал 1177 пациентов в период за 2020-2021 гг. Для оценки иммуногистохимического профиля клеток опухолей желудка использована следующая панель моноклональных антител: Ki-67, CK7, CK20, CK Aе1/Aе3, CDX2, синаптофизин, хромогранин А, CD56, CD117, CD34, p63 и гладкомышечный актин.

Результаты. Среди гистологических вариантов опухоли в нашем материале выделены аденокарцинома, недифференцированный рак, нейроэндокринная опухоль, GIST, плоскоклеточный рак и мелкоклеточный рак. Наиболее частым ЗНО желудка является аденокарцинома. Иммуногистохимический профиль опухолевых клеток, доказывающих ее эпителиальное происхождение вне зависимости от степени дифференцировки, определяют следующие моноклональные антитела (МКА) – цитокератины (СК 7, СК 20). В ряде случаев выявляется экспрессия CDX2. Использование иммуногистохимического метода особенно важно при низкодифференцированных вариантах железистого рака. Большое значение имеет использование МКА Ki-67, которое позволяет определить степень пролиферативной способности опухолевых клеток. Второй по частоте встречаемости является нейроэндокринная карцинома. Во всех случаях иммуногистохимического исследования данной опухоли выявляется экспрессия на клетках опухоли маркеров нейроэндокринной дифференцировки (синаптофизин, хромогранин А и CD56), а также экспрессия эпителиального маркера-цитокератина Aе1/Aе3. Уровень пролиферативности Ki-67 колебался от 1% до 20%. Для дифференциальной диагностики использовали МКА p63, CK7, CK20 и CDX2. Их экспрессия была отрицательна. Особое место занимают гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). Гистогенез клеток этих опухолей определяется экспрессией МКА CD117, которое реагирует на мутацию гена KIT, расположенного на клетках Кахаля, из которых происходят GIST. Еще одним необходимым условием для постановки диагноза является выявление МКА CD34 и гладкомышечного актина, экспрессируемых опухолевыми клетками Кахаля. Как правило, экспрессия Ki-67 достигает 5%, однако имеется случай, когда экспрессия Ki-67 равна 40%. Мелкоклеточные раки в настоящее время относят к нейроэндокринным опухолям, поэтому для их диагностики используют синаптофизин, хромогранин А, CD56. При

плоскоклеточном раке, как правило, иммуногистохимический метод не требуется. Только в ряде случаев можно использовать МКА рбЗ.

Выводы. Использование иммуногистохимического метода для оценки гистогенетической принадлежности ЗНО желудка позволят получить достоверные сведения о гистогенезе опухоли, что необходимо для проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Покрова Е.С., Зинкевич А.Г., Жизневская А.А.

ПОЛУЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК РАЗНЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНАЗИНОВ

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Веремеенко Е.Г.)

Белорусский государственный университет
Минск, Республика Беларусь

Введение. Важным свойством любого противоопухолевого препарата является его безопасность для нормальных клеток и тканей организма. Большинство линий клеточных культур, используемых в лабораториях, являются линиями малигнизированных либо иммортализованных клеток, которые по ряду молекулярно-генетических и биохимических особенностей отличаются от нормальных клеток организма. В связи с этим актуальной остается проблема разработки и совершенствования методик получения первичных культур нормальных клеток различных тканей для последующего их использования в качестве тест-объектов в экспериментах по оценке безопасности фармакологических субстанций.

Цель. Получение первичных перевиваемых культур клеток печени, кожи и костного мозга для тестирования биологической активности соединений феназинового ряда.

Материалы и методы. Для получения первичных культур клеток различных тканей использовали методику первичных эксплантов с модификациями. Источником эксплантов служили линии лабораторных мышей и крыс, культивируемых в виварии Белорусского государственного университета. Работа с животными осуществлялась с соблюдением всех протоколов и этических норм. Полученные культуры клетки выращивали в CO₂-инкубаторе (Binder, Германия) (5% CO₂, 37°C). Для подтверждения видовой принадлежности полученных первичных культур проводили кариотипирование (микроскоп Микроскоп Nikon eclipse 50i. Объектив Plan Fluor 10x/0.25 DIC M/N2 WD 10.5).

Результаты. Для получения первичной культуры клеток печени, мышиную печень массой 350 мг фрагментировали, полученные фрагменты помещали в культуральный флакон (площадь поверхности 25 см²), предварительно инкубируемый с 500 мкл бычьей

эмбриональной сыворотки в течение ночи при комнатной температуре. Далее добавляли 1–2 мл среды DMEM (Lonza, США) с 10% бычьей эмбриональной сывороткой (БЭС) и смесью антибиотиков в концентрации 10 мкг/мл. Культивировали в стандартных условиях в течение 3-х суток и постоянном цитологическом контроле. После миграции клеток из эксплантов и их закрепления на поверхности флакона, экспланты удаляли, а клетки оставляли для получения достаточного количества биомассы. Для получения первичной культуры клеток кожи мышинные хвосты, обрабатывали 70% этанолом и выдерживали 10 мин. при УФ-облучении. Далее удаляли роговой слой эпителия, оставшиеся слои эпителия аккуратно снимали, измельчали и помещали в пробирку типа Эппендорф с 1 мл среды DMEM и смесью ферментов коллагеназы и эластазы (30 мг/мл) для разрушения соединительнотканной основы. После инкубации в течение суток в стандартных условиях фрагменты переносили в культуральные флаконы, предварительно обработанные бычьей эмбриональной сывороткой. Культивирование осуществляли в стандартных условиях, описанных выше. Для получения первичной культуры клеток костного мозга были использованы бедренная и большеберцовая кости крысы. Эпифизы костей удаляли, далее полость каждой кости промывали 1 мл среды RPMI 1640 с помощью стерильного шприца для удаления клеток крови, затем использовали 2 мл среды DMEM для извлечения клеток костного мозга. Далее применяли описанную выше стратегию культивирования. На следующем этапе полученная культура клеток печени была использована для тестирования цитотоксической активности соединений феназинового ряда в отношении немалигнизированных клеток. Показано, что феназиновые соединения вызывали гибель 12% клеток в культуре клеток печени, в то время как гибель клеток в культуре HeLa составляла 90% при аналогичных концентрациях тестируемых соединений и условиях культивирования.

Выводы. В результате проведённой работы были получены первичные перевиваемые культуры нормальных клеток печени, кожи и костного мозга. Показано, что феназины обладают низкой цитотоксичностью в отношении культуры клеток печени.

Разенкова В.А.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОНАЛЬНОГО МАРКЕРА NeuN В СУБФОРНИКАЛЬНОМ ОРГАНЕ КРЫС ПОРОДЫ ВИСТАР И СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС ЛИНИИ SHR

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Коржевский Д.Э.)

ФГБНУ Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Особую значимость для понимания патогенеза нейродегенеративных заболеваний может представлять изучение особой структуры центральной нервной системы — субфорникального органа (СФО). СФО относится к структурам, лишенным гематоэнцефалического барьера, что обуславливает его ключевую роль в обеспечении защитных и патологических реакций ЦНС в ответ на стресс или повреждение. Особого внимания в этом отношении заслуживает артериальная гипертензия, которая является одним из факторов риска развития различных нейродегенеративных заболеваний. Удобным же маркером функционального состояния нейронов оказывается нейрональный белок NeuN.

Цель. В соответствии с этим, цель настоящей работы состояла в изучении тканевой локализации и функционального состояния нейронов СФО крыс в норме и при развитии артериальной гипертензии с применением методов иммуногистохимии (ИГХ).

Материалы и методы. Материалом для исследования служили парафиновые срезы головного мозга крыс породы Вистар и спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR (n=8). Применяли мышинные моноклональные антитела к NeuN (Merck, США). Продукт реакции выявляли с помощью 3,3'-диаминобензидина (Agilent, США). Часть срезов подкрашивали альциановым синим. Препараты исследовали на микроскопе Leica DM750 (Leica, Германия). Для анализа изображений применяли программу ImageJ (NIH, США).

Результаты. В результате ИГХ реакции на срезах головного мозга всех исследуемых животных хорошо визуализируются нейроны СФО. Нейроны СФО крыс Wistar локализованы компактно, встречаются клетки как с интенсивной реакцией на NeuN, так и со слабой. Подкраска препаратов гистологическим красителем позволила выявить ядра глиального компонента ткани, который кажется немногочисленным по сравнению с нейральным. При изучении препаратов СФО крыс SHR было отмечено визуальное сокращение популяции нейронов. Нейроны располагаются в паренхиме СФО неравномерно и разделены глиальными элементами таким образом, что на срезах можно выявить обособленные скопления NeuN-позитивных клеток. Для проверки данного наблюдения была проведена морфометрическая оценка распределения NeuN-содержащих клеток с использованием кластерного анализа. Для этого применяли плагин SSIDC Cluster Indicator для ImageJ. Было установлено, что при заданных параметрах (ϵ -окрестность и минимальная плотность частиц (minDensity) равны 20 пикселей и 3 объекта соответственно) кластеры нейронов крыс SHR оказались сконцентрированы в основном в центральной и вентральной частях СФО. Между выявленных кластеров часто располагались пустоты, которые при исследовании препаратов на светооптическом уровне идентифицировали как скопления глиальных клеток. При этом, неравномерная интенсивность ИГХ реакции сохраняется и у крыс SHR.

Выводы. Результаты проведенного исследования показали, что при развитии артериальной гипертензии пространственная организация нейронов СФО характеризуется формированием обособленных групп, что дополнительно подтверждается кластерным анализом. Такие изменения могут быть обусловлены как снижением общего числа

нейронов СФО, связанным с гибелью клеток, так и функциональными нарушениями, при которых может исчезать реакция на белок NeuN в нейронах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, проект № 22-25-00105, <https://rscf.ru/project/22-25-00105/>

Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Григорьев И.П.

КОННЕКСИН-43 В ЭПИФИЗЕ ЧЕЛОВЕКА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Коржевский Д.Э.)

ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины”,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Эпифиз - это нейроэндокринная железа, которая отвечает за синтез гормона мелатонина. Опосредовано, через циклическую выработку этого гормона, эпифиз отвечает за контроль цикла сон-бодрствование, иммунные и репродуктивные функции организма, синхронизацию биоритмов, сезонную изменчивость. Основными клетками эпифиза являются пинеалоциты, а также глиальные клетки - астроциты и микроглия. Щелевые контакты, образованные белками коннексинами, представляют особый интерес как маркеры функционального взаимодействия клеток.

Цель. Изучить распределение коннексина-43 (Cx43) в клетках эпифиза человека.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили архивные образцы эпифиза человека (возраст 19-35 лет n = 4). При архивации материала соблюдались все необходимые этические нормы (заключения локального этического комитета ФГБНУ «ИЭМ» № 58-9/1-684 от 11.12.2009 и № 2/22 от 06.04.2022). Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования были использованы антитела к Cx43 (Santa Cruze Biotechnology, США) и глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) (Dako, Дания). Были поставлены реакции как для световой микроскопии с использованием пероксидазной метки, так и для конфокальной лазерной микроскопии.

Результаты. ИГХ-исследование препаратов, окрашенных на Cx43, показало, что этот белок щелевых контактов, локализован в эпифизе в виде мелких округлых гранул. Иммунопозитивные гранулы распределены в ткани эпифиза неравномерно. Как правило, Cx43-иммуноположительные гранулы встречаются по периферии органа, как в области соединительнотканых трабекул, так и в дольках эпифиза. В большем количестве гранулы группируются вдоль внешней границы эпифиза, сформированной отростками астроцитоподобных клеток. Часто наблюдаются отдельные кровеносные сосуды, вокруг которых наблюдаются Cx43-гранулы. Известно, что Cx43 является белком щелевых межастроцитарных контактов в ЦНС. В связи с этим, для проверки гипотезы о том, что в эпифизе человека Cx43 локализуется в астроцитоподобных клетках, нами была поставлена двойная ИГХ-реакция на астроцитарный белок GFAP и Cx43. Было показано, что щелевые

контакты действительно располагаются вдоль некоторых, но не всех, отростков GFAP-астроцитоподобных клеток. Предполагается, что щелевые контакты между астроцитами необходимы для распределения глюкозы, метаболитов и питательных веществ в пинеальной железе и способствуют выведению метаболитов, концентрация которых увеличивается во внеклеточной среде во время активности пинеалоцитов. Рядом авторов предполагается, что межклеточная коммуникация, опосредованная щелевыми контактами, является важной детерминантой для синхронизации входных сигналов (поступление сигнала о наличии/отсутствии света) и выходных сигналов (секреция мелатонина) и, таким образом, является ключевым компонентом в регуляции циркадной ритмичности. Дальнейшие исследования щелевых контактов между клетками эпифиза позволят определить их функциональное значение для обеспечения центральной нейроэндокринной регуляции.

Выводы. Щелевые контакты в эпифизе человека распределены неравномерно в пределах органа и преимущественно локализуются в межастроцитарных щелевых контактах.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20051, <https://rscf.ru/project/22-25-20051> / и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с соглашением от 14.04.2022 г. № 47/2022.

Узлова Е.В.¹, Бонь Е.И.²

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ НЕЙРОГЛОБИНА В НЕЙРОНАХ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ МОЗГА КРЫСЫ ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Зиматкин С.М.)

¹Гродненский государственный университет им. Янки Купалы
²Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Республика Беларусь

Введение. Нейроглобин (Ngb) – металлопротеин, экспрессируемый преимущественно в нервной системе. Ngb обеспечивает кислородный гомеостаз клеток, их функционирование в норме и при патологии. В норме Ngb характеризуется гетерогенным распределением в головном мозге, однако закономерности изменения его количества в нейронах разных отделов мозга при экспериментальной ишемии остается невыясненным. Это определяет актуальность исследования.

Цель. Выявить особенности изменения иммунореактивности Ngb в нейронах разных отделов мозга крысы при субтотальной ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Использован материал от 12 беспородных белых крыс-самцов. Моделирование субтотальной церебральной ишемии головного мозга (СИГМ)

осуществляли путем лигирования обеих общих сонных артерий на 30 минут и 3 часа. Животным контрольной группы лигирование не проводилось. Образцы фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде, заключали в парафин. С помощью микротомы изготавливались серии срезов толщиной 5 мкм. Один срез серии окрашивали по методу Ниссля для идентификации структур по атласу, следующий срез - иммуногистохимически для выявления содержания Ngb. Применяли первичные моноклональные мышиные антитела Anti-Ngb antibody (Abcam, ab. 197670) в разведении 1:600, экспозиция 20 ч, при +4°C во влажной камере. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit - Micro-polymer (Abcam, ab236466). Изучение препаратов и их микрофотографирование проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (BitFlow). Иммунореактивность Ngb (Ngb-ИР) выражали в единицах оптической плотности $\times 10^3$. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica, определяли значения медианы, нижнего и верхнего квартилей. Сравнение групп проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса ($p < 0,05$).

Результаты. Преимущественно отмечается снижение иммунореактивности Ngb, но степень и скорость его отличаются. В конечном мозге выделяется несколько групп по характеру изменения Ngb-ИР. Для пириформной коры характерно быстрое снижение после 30-минутной ишемии и увеличение иммунореактивности после 3-часового воздействия относительно 30-минутной СИГМ. В митральных клетках обонятельной луковицы, наоборот, Ngb-ИР повышается после 30-минутной СИГМ. В гиппокампе и зубчатой извилине снижение ИР Ngb отмечается в оба срока. В слоях периаллокортекса и неокортекса не наблюдается снижения ИР после 30-минутной СИГМ, но происходит снижение через 3 часа. В нейронах структур промежуточного мозга Ngb-ИР снижается уже после 30-минутной СИГМ и продолжается через 3 часа. Более медленные и менее выраженные изменения происходят только в медиальном маммилярном ядре. В среднем и продолговатом мозге изменения носят разнообразный характер. В одной из структур продолговатого мозга – спинальном ядре тройничного нерва – изменения ИР Ngb не обнаружено. Структуры мозжечка характеризуются различной динамикой изменения иммунореактивности Ngb. Наименее значительные изменения Ngb-ИР наблюдаются в клетках Пуркинье коры мозжечка. Ядра мозжечка характеризуются разным временем снижения Ngb-ИР.

Выводы. Изменения Ngb-ИР после СИГМ обнаружены в нейронах всех отделов мозга крысы. Иммунореактивность Ngb в нейронах большинства исследованных структур снижается, особенно в филогенетически более старых структурах ствола мозга и при длительной ишемии, по сравнению с корой конечного мозга и мозжечка.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОННЕКСИНА-43 В ЭПЕНДИМЕ ТРЕТЬЕГО ЖЕЛУДОЧКА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. РАН Коржевский Д.Э.)
Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Коннексин-43 (Cx43) — белок щелевых контактов позвоночных, экспрессирующийся во многих тканях, включая миокард и нервную ткань. Щелевые контакты связывают клетки в единую проводящую сеть, обеспечивающую быстрый обмен ионами Ca^{2+} , малыми сигнальными молекулами и глюкозой. Такую сеть называют функциональным синцитием. Роль Cx43 в астроцитах достаточно подробно изучена, но очень небольшое число исследований посвящено изучению распределения этого белка в эпендиме, а его функция в этих клетках до конца не ясна. Предполагается, что Cx43 может участвовать в активации нейрогенной ниши после травм ЦНС, а также участвовать в регуляции подвижности ресничек.

Цель. Изучение особенностей распределения коннексина-43 в клетках эпендимы третьего желудочка головного мозга крысы.

Материалы и методы. Исследовались фронтальные срезы головного мозга крыс линий Wistar, Wistar Kyoto и SHR (n=10). Для выявления Cx43 с помощью световой микроскопии использовались мышинные моноклональные антитела (sc-271837, клон F-7, Santa Cruz Biotechnology, США). В качестве вторичных реагентов использовали набор UltraVision Quanto Detection System HRP (TL-060-QHL, Thermo Scientific, США). Продукт реакции выявляли с помощью 3'3-диаминобензидина (DAB) (Thermo Scientific, США). Исследование и фотографирование препаратов проводилось с помощью микроскопа Leica DM750 и камеры ICC50 (Leica, Германия). Для флуоресцентной микроскопии использовались аналогичные антитела к Cx43 и кроличьи поликлональные антитела к глиальному фибриллярному белку (GFAP) RTU (Dako N1506). Вторичными реагентами были выбраны биотинилированные антитела против иммуноглобулинов мыши (Vector Laboratories BA-9200), конъюгат стрептавидина с флуорохромом Cy2 (Jackson ImmunoResearch #016-220-084) и Fab-фрагмент антикроличьего иммуноглобулина осы, конъюгированный с флуорохромом Rhodamine Red-X (RRX) (Jackson ImmunoResearch #711-295-152). Визуализацию проводили при помощи конфокального микроскопа Carl Zeiss LSM 800 (Zeiss, Германия), для измерений использовали программу ImageJ

Результаты. В эпендиме Cx43 концентрируется в области границ между клетками и в апикальной части эпендимоцитов, образуя гранулярные структуры диаметром от 0.004 до 2.973 мкм. В прилегающих к эпендиме нервной ткани поляризации распределения Cx43 не наблюдается, чётко выраженных скоплений маркера не образуется (за исключением периваскулярных областей). Часть эпендимоцитов проявляет положительную реакцию на GFAP. В GFAP-положительных клетках обнаруживается

значимо больше скоплений Sx43, чем в GFAP-отрицательных. Существенных различий в распределении Sx43 в эпендимоцитах между линиями Wistar, Wistar Kyoto и SHR не выявлено.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об особом характере распределения Sx43 в клетках эпендимы. Расположение Sx43 в области клеточных границ может говорить о функциональном объединении эпендимоцитов по аналогии с функциональным синцитием астроцитов. Различия в экспрессии этого белка между GFAP-положительными и GFAP-отрицательными клетками указывают на функциональную неоднородность эпендимоцитов.

Шумилова С.Н.^{1,2}

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ НА РАЗВИТИЕ КОРЫ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА ЭМБРИОНОВ И ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Солонский А.В., д.м.н., проф. Потапов А.В.)

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Томск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томский научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Российская Федерация

Введение. Наиболее важным этапом в формировании коры больших полушарий головного мозга (ГМ) является период внутриутробного развития. На данном этапе происходит закладка нервной трубки, её дифференцировка и формирование структуры головного мозга в целом. Процессы миграции нейробластов, формирования слоёв коры, отдельных структур и в целом всего мозга, взаимоотношения клеток в процессе миграции, стратификация, спраутинг и другие базисные процессы являются предметом пристального изучения в норме, а также при воздействии различных тератогенных факторов. Наиболее распространённым из них является этиловый спирт, изучению влияния которого посвящено большое количество исследований, касающихся механизмов возникновения патологий головного мозга, а также отдалённым когнитивным эффектам пренатального воздействия этанола. Вопрос о морфологических изменениях нервной ткани при пренатальной алкогольной интоксикации также достаточно широко освещён. Однако большинство работ подобной тематики выполнялись на животных моделях, и их результаты не могут быть полноценно экстраполированы на развивающийся мозг человека.

Цель. Оценить степень влияния внутриутробной алкоголизации на формирование нейробластов, глиобластов и сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) коры головного мозга эмбрионов человека.

Материалы и методы. Исследовали 26 образцов ГМ эмбрионов человека 8 - 11 недель внутриутробного развития. Материал был разделен на четыре подгруппы в соответствии со сроком гестации и анамнезом матери (наличие или отсутствие в анамнезе диагноза «Алкоголизм I-II стадии»): Контроль1 (К1) – 8-9 недель и Контроль2 (К2) – 10-11 недель; Алкоголь1 (А1) - 8-9 недель и Алкоголь2 (А2) – 10-11 недель. Морфометрии были подвергнуты полутонкие срезы, окрашенные по Нисслю согласно общепринятой методике. Было выполнено определение периметра и диаметра, а также площади нейробластов, глиобластов и сосудов МЦР, определение удельной площади (отношение суммарной площади изучаемой структуры к площади всего среза) и подсчет среднего количества указанных структур на единицу площади среза. Для морфометрического анализа использовали программу AxioVision 4.8. (Carl Zeiss, Германия), для статистического анализа различий исследуемых выборок использовался критерий Манна-Уитни (уровень значимости различий $P < 0,05$).

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что с увеличением срока гестации происходит достоверное уменьшение средней и удельной площадей сосудов МЦР, а также увеличение среднего и удельного количества изучаемых структур в подгруппах Алкоголь по сравнению с подгруппами Контроль на всех изучаемых сроках. При сопоставлении размеров глиобластов подгрупп Контроль и Алкоголь было выявлено уменьшение размеров клеток в группе Алкоголь на начальных этапах (т.е. в подгруппе А1 по сравнению с К1), тогда как при сравнении соответствующих параметров на более поздних сроках (А2 и К2) достоверных различий не выявлено. Отмечалось увеличение удельного количества глиобластов в подгруппе А2. Среди нейробластов также отмечалось уменьшение размеров клеток при увеличении срока гестации как в контрольных, так и в алкогольных подгруппах. Тем не менее, размеры нейробластов в подгруппе А2 превышали таковые в подгруппе К2 и их количество снижалось, хотя на более ранних этапах данный показатель преобладал в подгруппе А1.

Выводы. Таким образом, хроническая пренатальная алкоголизация оказывает значительное повреждающее влияние на внутриутробное развитие клеток и сосудов ГМ человека. Данное влияние проявляется диспропорциональностью развития указанных элементов начиная с 8 недели и прогрессирует со сроком гестации.

Щекин В.И.^{1,2}, Балуцкая А.В.¹, Ананьева В.С.¹,

Гринн М.Р.¹, Семеняко Е.Е.¹

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ТРОМБОЦИТОВ (LP-PRP) НА ПРОЛИФЕРАТИВНО-АПОПТОТИЧЕСКИЙ БАЛАНС СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ

(Научный руководитель – к.м.н., зав. гистологической лабораторией Демяшкин Г.А.^{1,2})

¹Первый Московский Государственный Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России.
Москва, Российская Федерация

Введение. Нарушение мужской репродуктивной функции является актуальной проблемой в настоящее время. Среди причин снижения фертильности большую роль играет электронно-лучевая терапия, приводящая к уменьшению пролиферативной активности половых клеток. Актуальным вопросом является разработка способа коррекции и минимизации негативных последствий электронно-лучевой терапии, активно применяющейся в медицинской практике. Малоизученным остаётся влияние факторов роста бедной лейкоцитами плазмы, обогащенной тромбоцитами (LP-PRP), обладающих высокой регенеративной способностью для восстановления сперматогенеза.

Цель исследования. Морфологическая и иммуногистохимическая оценка пролиферации и апоптоза сперматогенного эпителия крыс после облучения в дозе 2 IR (Грей) и введения плазмы, обогащенной тромбоцитами (LP-PRP), а также LP-PRP в комбинации с рекомбинантный инсулиноподобным фактором (IGF-1).

Материал и методы. Экспериментальные животные – крысы породы Wistar (n=135), разделенные на 5 групп: I – контроль, II – 2IR, III – 2IR+LP-PRP+IGF-1, IV – 2IR+LP-PRP и V – LP-PRP. Для ингибирования сперматогенеза животных II, III и IV групп подвергали локальному облучению электронами в дозе 2 Гр, используя установку «NOVAC-11». Затем, на протяжении 11 недель крысам III и IV групп внутрибрюшинно вводили LP-PRP, а в III группе – дополнительно IGF-1. Семенники изучали иммуногистохимическим методом (ИГХ), используя антитела к Ki-67, Bcl-2 и p53.

Результаты. При анализе ИГХ реакции в образцах опытных групп выявили смещение пролиферативно-апоптотического баланса в сторону апоптоза половых клеток: уменьшение уровней экспрессии Ki-67 и Bcl-2, увеличение p53-позитивных клеток. На фоне введения PRP в комбинации с IGF-1 отмечали увеличение иммунопозитивной реакции с антителами к Ki-67 и Bcl-2, что свидетельствует о постепенном восстановлении пролиферативной активности гамет.

Выводы. Пролиферативно-апоптотический баланс после облучения электронами демонстрирует восстановление, опосредованное регуляторами жизненного цикла половых клеток, а именно факторами роста α -гранул тромбоцитов LP-PRP, более выраженный эффект наблюдается при дополнительном введении IGF-1, о чем свидетельствует повышение уровней экспрессии Ki-67 и Bcl-2.

СЕКЦИЯ «БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА»

Булатова Д.Ж.^{1,2}, Ибрагимова М.К.^{1,2,3}

АБЕРРАЦИИ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КОРРЕЛЯЦИЯ С ЭФФЕКТОМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ПРОГНОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(Научный руководитель – к.б.н. Цыганов М.М.)

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Введение. Одной из важных причин неэффективности химиотерапии рака молочной железы (РМЖ) считается формирование в опухолевых клетках фенотипа множественной лекарственной устойчивости, что обусловлено экспрессией энергозависимых АВС-транспортеров, осуществляющих выброс большинства применяемых химиопрепаратов. Наши исследования показали, что вектор изменения экспрессии некоторых генов АВС влияет на эффективность неоадьювантной химиотерапии (НХТ). Но, как указывают литературные данные, другие aberrантные состояния генов также могут оказывать значимое влияние на эффект лечения и прогноз заболевания.

Цель. Оценка хромосомных aberrаций и уровня транскриптов всех известных 49 генов АВС-транспортеров в опухоли молочной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 129 больных РМЖ IIА–IIIВ стадии. Всем пациентам назначалось 4-8 курсов НХТ по схемам: АС (адриамицин/

циклофосфамид), АТ (адриамицин/таксотер) либо АСТ (адриамицин/иклофосфамид/таксотер), САХ (циклофосфамид/адриамицин/кселода) или монотерапия таксотером. Затем операция и адъювантной химиотерапии (АХТ). В качестве материала был использован материал опухоли до и после НХТ, из которого выделяли РНК и ДНК. Уровень экспрессии генов ABC оценивали при помощи ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Для анализа aberrаций числа копий (Copy number aberration (CNA)) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах.

Результаты. Установлено, что наибольшая частота делеций наблюдается в генах *ABCG4* (47,3%, 61/129 случаев); *ABCC11* (44,2%, 57/129 случаев); *ABCC12* (44,2%, 57/129 случаев); *ABCD4* (39,5%, 51/129 случаев); *ABCC4* (33,3%, 43/129 случаев); *ABCC2* (31,8%, 41/129 случаев); *ABCA7* (31,0%, 40/129 случаев). При этом высокая частота амплификаций, в наибольшей степени, установлена для генов семейства *ABCA*: *ABCB10* (58,9%, 76/129 случаев); *ABCA6* (38,8%, 50/129 случаев); *ABCA8* (38,8%, 50/129 случаев); *ABCA9* (38,8%, 50/129 случаев); *ABCA5* (32,6%, 42/129 случаев); *ABCA10* (32,6%, 42/129 случаев). Наличие делеции в генах *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCB8*, *ABCC7*, *ABCC11*, *ABCC12*, *ABCF2* и *ABCG4* связано с объективным ответом (полная и частичная регрессия) на лечение ($p \leq 0.05$). Экспрессия генов *ABCA6*, *ABCB1*, *ABCB11*, *ABCC1*, *ABCC11*, *ABCC12*, *ABCG1*, *ABCG2*, *ABCG4*, *ABCG5*, *ABCG8* статистически значимо изменялась и была связана с разным ответом на лечение. Снижение экспрессии этих генов обуславливало наличие ответа на химиотерапию, повышение - отсутствие ($\text{Chi-Square}=14,83$, $p=0,0002$). Анализ показателей безметастатической выживаемости показал, что наличие делеции *ABCB1/4* и *ABCC1/6* связано со 100% безметастатической выживаемостью ($\log\text{-rank test}$ $p=0,003$ и $p=0,01$). Кроме этого установлено наличие функционального экспрессионного кластера генов ABC. Существуют общие одно- или разнонаправленные профили экспрессии группы генов. Наличие данных кластеров может играть ключевую роль в химиорезистентности опухоли. А связь между профилями экспрессии генов ABC и некоторыми клинико-патологическими особенностями также указывает на широкий спектр функций данных генов, не ограниченных только транспортом химиопрепаратов.

Выводы. Таким образом, в данном исследовании показано, что aberrантное состояние некоторых генов ABC-транспортеров и снижение их экспрессии на фоне неoadъювантной химиотерапии являются предикторами эффективности лечения и потенциальными прогностическими маркерами безметастатической выживаемости. Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00169.

Громова Е.С.^{1,2}, Костина Д.А.², Карелкин В.В.³, Малашичева А.Б.²

ВЫЯВЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА RUNX2 НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ КЛЕТОК В ОСТЕОГЕННОМ НАПРАВЛЕНИИ

(Научные руководители – к.б.н., Костина Д.А.; д.б.н., доц. Малашичева А.Б.)

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Институт цитологии Российской академии наук

³ НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Runx2 является остео- и хондро-ДНК связывающим фактором и маркером остеогенного перехода клеток. Он является модулятором сигнальных путей, в том числе Wnt, Notch, Sox9, Msx2, и Hedgehog. Runx2 фактор регуляции кальцификации как в норме, так и при патологии. Уровень активности Runx2 меняется в зависимости от стадии дифференцировки по отношению к генам-мишеням. Runx2 необходимый фактор дифференцировки остеобластов из клеток-предшественников мезенхимного происхождения. Молодые остеобласты имеют большой синтетический потенциал, который выражается в экспрессии разных белков: остеокальцин, остеопонтин. Одним из маркеров ранних остеобластов является щелочная фосфатаза, синтез которой является одной из основных функций клеток данного типа. От фактора Runx2 зависит способность остеобластов к внеклеточной минерализации ткани. Однако как именно Runx2 влияет на процессы остеогенной дифференцировки остаётся мало изученным. На мышинных моделях было показано с помощью воздействия стероидных гормонов, что подавление Runx2 в остеобластах имеет дозозависимый эффект.

Цель. Целью работы являлось узнать, какое значение Runx2 имеет в процессах поздних этапов остеогенной дифференцировки.

Материалы и методы. В ходе исследования уровень экспрессии белка смотрели методом вестерн-блоттинга. Наличие продукции белков смотрели методами иммуноцитохимии и конфокальной микроскопии. Экспрессию генов отслеживали методом RT-PCR. Так же проводилась окраска ализариновым красным на предмет наличия кальция в клетках – процессы остеогенной дифференцировки. Клеточные культуры добывались из биологического материала (головки бедренных и плечевых костей). В клетки вносились интересующие вектора методом лентивирусной трансдукции. С помощью измерения активности люциферазы исследовали активность промотора гена RUNX2.

Результаты. Для прояснения роли Runx2 в процессах остеогенной дифференцировки клеток использовались три изоформы RUNX2: full- полноразмерный ген дикого типа, delta – укороченная последовательность, stop – последовательность, включающая стоп-кодон. С помощью метода лентивирусной трансдукции мы активировали, либо подавляли экспрессию гена и продукцию белка в клетках.

Один из методов проверки биологического эффекта лентивирусных векторов был ПЦР в реальном времени, показавший, что введение лентивирусных конструкций повысило транскрипцию *RUNX2* для всех трех изоформ в различных типах клеток. Вестернблоттинг выявил увеличение синтетического потенциала клеток в дифференцировке соответствующих изоформ белка Runx2 с добавочным эффектом лентивирусных конструкций.

Активность промотора RUNX2 исследовали методом измерения интенсивности люциферазы. Полученные данные свидетельствуют о активации промотора RUNX2, как ответ при внесении конструкций. Добавление шпилечной конструкции на RUNX2 приводило к понижению активности его промотора.

Действие повышения экспрессии RUNX2 в остеобластах человека наблюдали методами иммуноцитохимии и ПЦР в реальном времени. Анализ результатов говорит об индуцирующем действии RUNX2 на экспрессию его канонической мишени – остеокальцина, а экспрессия остеомаркер BMP2, наоборот, супрессируется. Данный эффект сглаживается введение шпильки на RUNX2.

Выводы. Исследование подводит к мысли о наличии в остеобластах человека отрицательной обратной связи после повышения уровня транскрипции RUNX2, регуляторного воздействия на посттрансляционные модификации и о значении поддержания уровня белка Runx2 на разных стадиях дифференцировки и влияние его на клеточный фенотип, а также синтетические способности. Исследование проведено при поддержке гранта РФФИ НШ-4664.2022.1.4.

Жизневская А.А

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ФЕНАЗИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ *PSEUDOMONAS CHLORORAPHIS* SUBSP.
AURANTIACA В ОТНОШЕНИИ КУЛЬТУР НОРМАЛЬНЫХ И
МАЛИГНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОК**

(Научный руководитель – к.б.н., доцент Веремеенко Е.Г.)

Белорусский государственный университет
Минск, Республика Беларусь

Введение. Для современной медицины по-прежнему актуальна проблема поиска высокоэффективных противоопухолевых препаратов, которые обладали бы высокой избирательностью действия и низкой токсичностью для нормальных клеток организма. Перспективными в этом отношении являются соединения феназинового ряда. Их синтез характерен для бактерий родов *Pseudomonas*, *Streptomyces* и др. В основе биологической активности лежит, прежде всего, способность генерировать активные формы кислорода, а также подавлять работу ряда ферментов, таких как, к примеру, топоизомеразы, и нарушать структуру молекулы ДНК.

В ходе предыдущих исследований была подтверждена цитотоксическая активность феназинов бактерий *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* в отношении линии клеток HeLa (карцинома шейки матки человека). Тем не менее, важной характеристикой потенциального противоопухолевого препарата является его низкая токсичность в отношении нормальных клеток организма.

Цель. Оценка цитотоксического эффекта феназинов на нормальные эпителиальные клетки на примере гепатоцитов мыши и сравнение с таковым в отношении клеток HeLa.

Материалы и методы. В ходе исследования были использованы высокоочищенные препараты феназинов бактерий *P. chlororaphis* subsp. *aurantiaca*. Тест-объектами являлись клетки линии HeLa и первичная культура нормальных гепатоцитов мыши. Культивирование бактериальных и клеточных культур, выделение и очистку препаратов феназиновых соединений осуществляли согласно рекомендуемым стандартным протоколам. Оценку цитотоксического эффекта проводили с использованием МТТ-теста.

Результаты. Препараты феназинов растворяли в 70% этиловом спирте. В предварительных экспериментах было показано, что этанол в тестируемом объеме (не более 20 мкл на лунку) не оказывал токсического эффекта на клетки печени и культуру клеток HeLa. В исследовании использовали феназины в концентрации 300 мкг/мл. Эта концентрация соответствует цитотоксической концентрации феназинов для культуры клеток HeLa, которая в серии предыдущих экспериментов вызывала гибель 70–90% клеток малигнизированной культуры. Инкубацию культур клеток печени с феназиновыми соединениями проводили в течение 24 ч, 48 ч и 72 ч.

Установлено, что феназины всех штаммов не приводят к гибели культур клеток печени в течение анализируемых периодов времени. Согласно данным МТТ-теста, процент гибели нормальных клеток составил в среднем около 12% в течение максимального срока инкубации. При этом феназины штаммов В-162-55 и В-162-18 не приводили к гибели вовсе, а феназины штамма В-162-17 индуцировали максимальную гибель культуры клеток печени (20%). Одновременно с этим, исследуемые феназины в концентрации 300 мкг/мл вызывали гибель не менее 70% клеток культуры HeLa в течение 72 ч. Для отдельных штаммов (В-162, В-162-55, В-162-17) этот показатель достигал 90%.

Выводы. Первичная культура клеток печени мыши обладает высоким уровнем устойчивости к феназиновым соединениям исследуемых штаммов. Клетки малигнизированной линии HeLa, также относящиеся к эпителиальным тканям, в аналогичных условиях демонстрируют повышенную чувствительность к феназинам и высокий процент клеточной гибели (70–90%). Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований феназинов в качестве основы для противоопухолевых препаратов нового поколения.

Захарова А.А.¹, Ефимова С.С.¹, Остроумова О.С.¹

**ПОИСК ПУТЕЙ УСИЛЕНИЯ ПОРООБРАЗУЮЩЕЙ АНТИМИКРОБНОЙ
АКТИВНОСТИ ЦИКЛИЧЕСКИХ ЛИПОПЕПТИДОВ ПОЛИМИКСИНА Б И
ДАПТОМИЦИНА**

Институт цитологии Российской академии наук
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время появление и быстрое распространение штаммов бактерий, резистентных к используемым в клинической практике антибиотическим препаратам, считается одной из самых неотложных глобальных проблем для здоровья человека. Одним из актуальных путей преодоления устойчивости патогенных микроорганизмов является поиск новых природных противомикробных средств. Среди перспективных групп соединений с широким спектром противомикробной активности считаются циклические липопептиды (ЦЛП), механизм действия которых направлен на повреждение мембран клеток-мишеней. Достаточно многообещающими мембраноактивными ЦЛП являются полимиксин Б (ПМБ) и даптомицин (ДАП), продуцируемые *Bacillus polymyxa* и *Streptomyces roseosporus*, соответственно. Однако, несмотря на востребованность и широкий спектр использования ПМБ и ДАП в лечении различных заболеваний, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, соответственно, эти соединения обладают достаточно высокой токсичностью.

Цель. Целью работы является установление модели действия полимиксина Б и даптомицина на модельные мембраны различного липидного состава, а также способов увеличения их мембранной активности для создания менее токсичных лекарственных средств.

Материалы и методы. Для создания адекватных моделей мембран клеток-мишеней использованы липидные бислои, включающие ряд фосфолипидов, стерина и гликолипидов. С помощью малых молекул амфифильной природы – модификаторов физико-химических свойств мембраны, проведена модуляция порообразующей способности липопептидов. Для этого использованы агенты различной химической структуры (стирилпиридиновые красители, местные анестетики, полифенолы, серосодержащие гетероциклические производные бензолсульфонамида), влияющие на электрические (дипольный и поверхностный потенциалы) и эластические (плотность упаковки мембранных липидов и спонтанная кривизна липидных монослоев) свойства мембран. Для решения поставленных задач применен электрофизиологический метод регистрации токов, протекающих через модифицированные ЦЛП плоские липидные бислои, при фиксации трансмембранного напряжения.

Результаты. Получены приоритетные данные о молекулярных механизмах действия липопептидов на мембраны, имитирующие клеточные стенки бактерий; выявлены закономерности регуляции липидным микроокружением порообразующей активности полимиксина Б и даптомицина; оценен потенциал совместного применения липопептидов и низкомолекулярных модуляторов мембран в фармацевтических целях, а также выявлены возможные пути развития резистентности патогенных штаммов к липопептидам путем изменения липидного состава мембран клеток-мишеней.

Выводы. Было показано, что ПМБ и ДАП способны формировать ион-проводящие поры в фосфолипидных бислоях. Ключевым фактором, определяющим способность ПМБ и ДАП к порообразованию, является отрицательный заряд мембраны, а снижение граничного потенциала бислоя под действием модуляторов физико-химических свойств мембраны способно потенцировать встраивание молекул липопептидов в липидный бислой. Кроме того, соединения, способные индуцировать увеличение латерального давления в области полярных головок липидов также увеличивают порообразующую активность ПМБ. В свою очередь, важным эластическим параметром бислоя, играющим существенную роль в олигомеризации ДАП, является толщина углеводородного кора мембраны. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Гранта РФФ № 22-15-00417).

Зементова М.С.¹, Гребенкина П.В.¹, Юхина В.А.¹

ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ РАЗЛИЧНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ НА ЭФФЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ

(Научный руководитель - д.б.н., проф. Соколов Д.И.)

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Модуляция цитотоксической активности естественных киллеров при помощи низкомолекулярных ингибиторов открывает широкие перспективы для применения при различных физиологических и патологических состояниях. Ингибитор THZ-1 блокирует циклинзависимую киназу CDK7, оказывающую влияние на множество функций в клетке. LY3200882 - высокоселективный ингибитор рецептора TGF β R1 к лиганду TGF- β , ингибирует опосредованное лигандом фосфорилирование SMAD-белков SMAD пути в опухолевых и иммунных клетках. В настоящее время данные о влиянии THZ-1 и LY3200882 на цитотоксические функции естественных киллеров малочисленны, противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Цель. Изучить влияние ингибиторов THZ-1 и LY3200882 на цитотоксические функции клеток линии NK-92 в отношении клеток линии K-562 в *in vitro* модели в присутствии цитокинов TNF α и TGF β .

Материалы и методы. В работе использовали клетки линии NK-92 (ATCC, США) в качестве клеток-эффекторов и клетки линии K-562 (ATCC, США) в качестве клеток-мишеней. Поставили эксперименты, подтверждающие отсутствие токсического эффекта использованных концентраций препаратов LY3200882 и THZ-1 по отношению к клеткам линии NK-92. Предварительно активированные IL-2 NK-92 вносили в количестве 600 000 клеток в 100 мкл культуральной среды и культивировали в планшетах для суспензионных

культур. В часть лунок добавляли 1мкМ THZ-1 и инкубировали 4 часа либо 10мкМ LY3200882 и инкубировали 24 часа. После инкубации пробы отмывали от препаратов. Затем в часть лунок вносили 50 Ед/мл TNF α или 5нг/мл TGF β , инкубировали сутки. В качестве контролей использовали пробы без ингибиторов с добавлением TNF α (50 Ед/мл) или TGF β (5нг/мл) и без них. Далее в лунки с NK-92 добавляли по 50 мкл К-562, предварительно окрашенных карбоксифлуоресцеин сукцинимидиловым эфиром (CFSE) (Sigma, США), достигая соотношения эффектор:мишень 10:1. Затем клетки инкубировали в течение 4 часов. После инкубации клетки отмывали и обрабатывали раствором пропидия йодида (PI) (Sigma, США). Эксперименты повторили трижды. Анализ проводили с помощью проточного цитофлуориметра FACSCantoII (BD, США), для обработки результатов использована статистическая программа GraphPad Prism 8 (критерий Mann-Whitney).

Результаты. THZ-1 и LY3200882 не оказывали влияния на спонтанную гибель клеток линии NK-92 и клеток линии К-562. В присутствии ингибиторов THZ-1 и LY3200882 цитотоксический эффект клеток линии NK-92 в отношении клеток линии К-562 был ниже по сравнению с базовым цитотоксическим эффектом. TNF α не изменял базовую цитотоксичность клеток линии NK-92 в отношении клеток линии К-562. TGF β снижал базовую цитотоксичность клеток линии NK-92 в отношении клеток линии К-562. Цитотоксичность естественных киллеров, обработанных THZ-1 или LY3200882, не изменялась в присутствии TNF α . В присутствии TGF β цитотоксический эффект NK-92, обработанных THZ-1 или LY3200882, не демонстрировал различий, но был ниже по сравнению с контролем.

Выводы. Ингибиторы THZ-1 и LY3200882 снижают цитотоксические функции клеток-эффекторов NK-92 в отношении клеток-мишеней К-562. Добавление TNF α к обработанным ингибиторами клеткам не отменяет эффект препаратов. Оценить влияние TGF β на естественные киллеры, обработанные THZ-1 или LY3200882, в данной системе не представляется возможным, так как и TGF β , и указанные ингибиторы одинаково снижают цитотоксичность клеток линии NK-92 в отношении клеток линии К-562.

Кадыкова А.И.¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У СПОРТСМЕНОВ

(Научный руководитель – к.м.н., доц., Р.В. Деев)

¹Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации
Москва, Российская Федерация

Введение. Согласно открытым генетическим базам данных, на сегодняшний день известно около 2,5 тысячи моногенных синдромов с вовлечением в патологический процесс ССС. Наследственные заболевания ССС, такие как гипертрофическая

кардиомиопатия (ГКМП), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), синдром удлиненного интервала QT (LQTS), аритмогенная кардиомиопатия (АКМП), приводят к внезапной сердечной смерти (ВСС), в том числе молодых спортсменов. ВСС – это ненасильственный внезапно наступивший летальный исход, произошедший моментально или в течение одного часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе. Наличие каузативных генов ВСС у спортсменов, меняет подход к медико-биологическому обеспечению и допуску к тренировочно-соревновательной деятельности. Профилактика нежелательного исхода на основе геномных данных, является одним из ведущих направлений в персонифицированной медицине.

Цель. Проанализировать генетические причины ВСС у лиц, умерших во время тренировочно-соревновательной деятельности.

Материалы и методы. В исследование вошли 9 человек (8 мужчин и 1 женщина) умерших во время физической нагрузки или занятий спортом в возрасте до 30 лет. Из аутопсийного материала (стружка парафиновых блоков тканей сердца) была выделена ДНК набором QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия) по протоколу производителя. После проведения контроля качества выделенного биоматериала, было произведено полноэкзомное секвенирование образцов. Экзомные библиотеки из ДНК 9 умерших людей были приготовлены набором Ion AmpliSeq Exome RDY Kit (ThermoFisher, США) по протоколу производителя. Секвенирование осуществляли на приборе Ion Proton (ThermoFisher, США) набором Ion PI Hi-Q OT2 Kit 200 при номинальной длине прочтений 200 п.о.

Результаты. В первом клиническом случае выявлен патогенный вариант в гене *MYBPC3* (NM_000256.3:c.1625-2A>G), который кодирует сердечный миозин-связывающий белок С и экспрессируется только в сердечной мышце. Найденный вариант относится к мутациям сайта сплайсинга, не встречается в контрольных выборках и находится в высококонсервативном регионе. Патогенные варианты в этом гене ассоциированы с развитием ГКМП, приводящей к ВСС. Во втором клиническом случае выявлен вероятно – патогенный миссенс вариант в гене *CAV3* (NM_001234:exon2:c.C233T:p.T78M), ассоциированный с развитием ГКМП, ДКМП, LQTS. Продукт этого гена - кавеолин-3, который функционирует как компонент плазматических мембран кавеол, обнаруживаемых в большинстве типов клеток. Кавеолин-3 может также участвовать в регуляции уровня кальция в мышечной клетке, который контролирует сокращение и расслабление мышц. В третьем клиническом случае обнаружены два вероятно-патогенных варианта в гомозиготном состоянии: в гене *NEB* (NM_004543:exon103:c.14923delG:p.D4975Tfs*5) и *PTPRK* (NM_001291983:exon11:c.1736delA:p.N579Tfs*7). По литературным источникам данные об обнаруженных вариантах отсутствуют, поэтому их клиническая значимость неизвестна.

Выводы. В рутинной практике кардиогенетические исследования не проводятся людям, испытывающим интенсивные физические нагрузки. Однако потенциально они могут быть носителями каузативных генов наследственных заболеваний миокарда.

Выявление спортсменов на доклинической стадии повысит качество медико-биологического обеспечения атлетов, не допустит наступление нежелательного исхода во время соревнований, который имеет широкий общественный резонанс, так как спортсмены ассоциируются с полностью здоровыми людьми.

Карчевская А.А.^{1,2}, Родионов Е.О.¹, Ибрагимова М.К.^{1,2}

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

(Научный руководитель – к.б.н. Цыганов М.М.)

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Введение. В настоящее время всё больше данных указывает на важную роль генов химиочувствительности (ХЧ), таких как *ERCC1*, *BRCA1*, *RRM1*, *TUBB3*, *TOP2A* и др. в оценке чувствительности опухоли к определенным химиопрепаратам. При этом исследования по комбинированной оценке экспрессии данных генов для персонализированного подхода к химиотерапии у пациентов с раком легкого, еще не проводились.

Цель. Проведение проспективного исследования назначения персонализированной предоперационной химиотерапии на основании уровня экспрессии генов химиочувствительности у больных немелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. В исследование включены 78 больных НМРЛ IIB-IIIВ стадий, центральной или периферической локализации. Группа контроля (n=37) получала 2 курса неoadьювантной химиотерапии (НХТ) по схеме винорелбин/карбоплатин, после хирургического вмешательства проводилась 3 курса адьювантной химиотерапии (АХТ) с сохранением схемы химиотерапии. Группу исследования составили 41 пациент, назначение схемы НХТ и АХТ, которым было персонализировано в зависимости от показателей экспрессии генов-маркеров химиочувствительности. В качестве исследуемого материала был использован биопсийный и операционный материал опухоли. РНК выделяли с помощью набора RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany). Уровень экспрессии генов: *BRCA1*, *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3*, *TYMS*, *GSTP1* оценивали при помощи количественной ОТ-ПЦР. Выбор схемы химиотерапии для каждого пациента в персонализированной группе был основан на оценке экспрессионного профиля генов химиочувствительности.

Результаты. Была проведена оценка и сравнение эффективности предоперационной химиотерапии между исследуемыми группами. В группе с персонализированной НХТ частота объективного ответа на лечения составила 43,9% (18/41 больных), по сравнению с контрольной группой (21,6%, 8/37 больных), различия статистически значимые, $p=0,04$.

Далее с использованием метода Каплана-Майера были оценены показатели безметастатической (БМВ) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов исследуемых групп.

Медиана наблюдения среди пациентов, включенных в исследование, составила 30,0 месяца (диапазон 2-79 месяца). В контрольной и основной группе данный показатель составил 27 месяцев (2-79 месяцев) и 41,0 месяцев (4-58 месяцев), соответственно. Значение показателей 5-летней БМВ составило 83% в группе с персонализированной химиотерапией по сравнению с 50% в контрольной группе (log-rank test $p=0,002$). Среднее значение показателей БМВ составило $34,4\pm 2,9$ месяца в проспективной группе против $23,4\pm 2,9$ месяца в контрольной группе. Очень хорошие результаты были показаны для ОВ. Так, пациенты с индивидуальным подбором схемы химиотерапии имеют 93% выживаемость, по сравнению с контрольной группой, где нижний предел составил 48% (log-rank test $p=0,0007$). При этом средний показатель ОВ для контрольной группы составил $27,4\pm 2,6$ месяцев против $35,5\pm 2,8$ месяцев во второй группе исследуемых пациентов.

Выводы. Таким образом, персонализированный подход в назначении лекарственных противоопухолевых препаратов значительно расширил и усовершенствовал традиционные методы лечения немелкоклеточного рака легкого. Уже сейчас, применение технологии оценки экспрессии генов химиочувствительности может увеличить показатели эффективности лечения и качество жизни онкологических больных. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования ассоциаций между экспрессией генов химиочувствительности и другими химиотерапевтическими агентами. Работа поддержана грантом РФФ 22-15-00169.

Куликова М.М.

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И СПОСОБАХ ДИАГНОСТИКИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

(Научный руководитель – старший преподаватель Громова Д.С.)

Самарский государственный медицинский университет
Самара, Российская Федерация

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) – это нейropsychические расстройства, которые представлены врождённой неспособностью создавать нормальный контакт с другими людьми. Существенной проблемой на данный момент является

диагностика и раннее обнаружение расстройств аутистического спектра. Это связано с тем, что люди с такой патологией не имеют строгого набора одинаковых симптомов, а характеризуются широким спектром проявления самых разнообразных расстройств, имеющих разную степень выраженности.

Цель. В связи с вышесказанным нами было проведено исследование, цель которого: проанализировать особенности эмоциональных паттернов и распространённость признаков аутизма среди взрослого населения.

Материалы и методы. Исследование проводилось на молодых людях как мужского, так и женского пола. Средний возраст испытуемых составил 18 лет. Все участники исследования являются студентами очной формы обучения. Сбор данных осуществлялся анонимно, после получения добровольного согласия респондентов с помощью дистанционных технологий. Определение признаков аутизма у взрослых (коэффициент аутизма AQ) проводили с помощью шкалы, разработанной Саймоном Барон-Коганом и его коллегами из Кембриджского центра. В тесте существуют пять подшкал, в каждой из которых можно получить от 0 до 10 баллов. Чем выше балл, тем выраженнее признаки аутизма по шкале. Диагностику эмоционального интеллекта осуществляли по методике Н.Холла. Коэффициент корреляции рассчитывали с помощью статистической программы SigmaStat 2.0.

Результаты. До настоящего времени нет единой этиологической концепции развития аутизма, тем не менее, накоплено достаточное количество результатов исследований, позволяющих говорить о генетической теории формирования аутизма как одной из основных причин его возникновения. Были выявлены гены-кандидаты, ответственные за нейроанатомические и нейрофизиологические нарушения формирования отдельных структур головного мозга.

Проведённые нами исследования показали, что в тесте на эмоциональный интеллект средний балл среди испытуемых составил $40,83 \pm 4,57$, что соответствует среднему показателю. Однако, стоит заметить, что несмотря на данные, полученные в результате статистического анализа, 36,8% молодых людей продемонстрировали низкий интегративный уровень эмоционального интеллекта. Среднее значение среди респондентов в тесте AQ составило $17,38 \pm 0,86$, что соответствует средним значениям контрольных групп при валидации теста и демонстрирует отсутствие признаков аутизма. Также следует отметить, что по итогам исследования среди респондентов не было выявлено лиц, набравших 32 и более баллов по шкале коэффициент аутизма AQ.

Ранговый тест Спирмена и тест Пирсона показали, что между уровнем эмоционального интеллекта и коэффициентами по шкале аутизма наблюдается обратная корреляция, равная индексам $-0,433$ и $-0,501$ соответственно.

Выводы. 1. Эмоциональный интеллект молодых людей, участвовавших в исследовании, соответствует средним значениям. 2. Признаки аутизма у респондентов

обнаружены не были. 3. Уровень эмоционального интеллекта отрицательно коррелирует с коэффициентом аутизма.

Леонтьева Д.О.¹, Лыкова К.О.¹, Маркелова А.Ю.¹

PINK-1 – PARKIN ПУТЬ МИТОФАГИИ В КАРДИОМИОЦИТАХ КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ

(Научный руководитель – к.б.н., ст. науч. сотр. Зубарева Т.С.)

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Сердечно-сосудистая патология имеет самый высокий уровень заболеваемости и смертности в мире, при этом с возрастом увеличивается ее частота возникновения и распространенность. При старении в кардиомиоцитах наблюдается повышенное количество поврежденных митохондрий, что приводит к избыточной продукции активных форм кислорода и, соответственно, окислительному повреждению клеток. Поврежденные участки митохондрий должны удаляться в процессе митофагии - селективного вида аутофагии, однако при старении наблюдается угнетение этого процесса. Одним из главных сигнальных путей митофагии является взаимодействие Pten-индуцируемой киназы 1 (PINK-1) и E3-убиквитинлигазы Parkin. В здоровой митохондрии PINK-1 свободно проходит через внешнюю и внутреннюю мембраны и деградирует в матриксе под воздействием протеаз. Нарушение целостности митохондрий связано с деполаризацией мембраны, что приводит к нарушенному импорту белков сквозь внутреннюю мембрану. Таким образом в поврежденных митохондриях белок PINK-1 накапливается в межмембранном пространстве и рекрутирует Parkin к поврежденному участку. Parkin при взаимодействии с PINK-1, димеризуется и активируется, убиквитинируя белки пораженной области, которые захватываются аутофагосомой и, в последствии, деградируют в лизосомах. При этом здоровые участки митохондрий сливаются, восстанавливая пул здоровых, функциональных митохондрий.

Цель. Изучить особенности участия сигнальных молекул PINK-1 и Parkin в механизмах митофагии в кардиомиоцитах крыс при старении.

Материалы и методы. Исследование проведено на 12 крысах линии Вистар двух возрастных групп (молодые животные - 4 мес. (n=6) и старые животные – 18 мес. (n=6)).

Гистологическое исследование проводилось с помощью окраски гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили на криостатных срезах с использованием следующих первичных антител к pTEN-индуцированной киназе 1 (PINK1) (ab23707, 1:500, Abcam, UK) и к Parkin (ab77924, 1:500, Abcam, UK). Для флуоресцентного окрашивания использовали вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 594 (ab 150116 и ab 150080, Abcam). В каждом случае анализировали площадь ткани не менее 1 мм², с фотофиксацией, как минимум, 5 полей зрения при увеличении 100x. Проводили измерение относительной площади экспрессии, определяемого методом иммунофлуоресценции, биомаркера к общей площади клеток в поле зрения. Относительную площадь экспрессии выражали в процентах.

Результаты. Морфологическая картина миокарда была представлена типовыми изменениями миокарда, ассоциированными с возрастом. Уровни экспрессии белков PINK-1 и Parkin в группах молодых и старых животных продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий. Уровень относительной экспрессии Parkin в миокарде молодых животных составлял 68,4±3,6%, в миокарде старых животных – 67,3±1,8%. Уровень относительной экспрессии PINK-1 в группе молодых животных составлял 67,6±3,4%, в группе старых животных – 66,1±4,0%. Вероятно, угнетение митофагии в процессе старения происходит за счет путей, не связанных с белками PINK-1 и Parkin.

Выводы. Уровни экспрессии PINK-1 и Parkin не снижаются в кардиомиоцитах крыс при старении, что отражает возрастную стабильность контролируемого ими пути митофагии. Снижение активности процесса митофагии при старении, судя по всему, связано с другими сигнальными молекулами, вовлеченными в этот процесс.

Мартыанова А.А.¹, Джалилова Д.Ш.², Хакина Е.А.³

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ КОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ НОРМОКСИИ И ГИПОКСИИ

(Научный руководитель - д.м.н., проф. Макарова О.В.)

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

²Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского"

³Институт элементоорганических соединений РАН (ИНЭОС РАН)
Москва, Российская Федерация

Введение. Гипоксия является одним из ключевых факторов опухолевой прогрессии. Опухоли с высокой степенью гипоксии обладают наиболее злокачественным потенциалом. В настоящее время актуальна разработка пролекарств, которые активируются непосредственно в гипоксической среде опухоли. При этом такие лекарственные средства должны обладать низкой токсичностью для нормальных клеток

организма, находящихся в условиях нормоксии, и быть высокотоксичными для опухолевых клеток в условиях гипоксии.

Соединения на основе металлов, в частности, кобальта, могут рассматриваться как доставщики лекарственного препарата, которые не затрагивают здоровые ткани и обладают цитотоксичностью в отношении опухолевых тканей.

Цель. Охарактеризовать эффекты комплексов кобальта на жизнеспособность опухолевых клеток в условиях нормоксии и гипоксии.

Материалы и методы. Клетки культуры эпидермоидной карциномы человека A431 и меланомы мыши B16 инкубировали с 4 различными комплексами кобальта (Co-Phen, Co-BiPy, Co-BipyCOOMe, Co-BipyOMe) в 7 концентрациях (от 8 μ M до 1250 μ M) и в качестве контроля свободным дигидроксикумарином в условиях нормоксии (5% CO₂, 95% атмосферного воздуха при 37 °C) и гипоксии (1% O₂, 5% CO₂, 94% N₂) в течение 24 ч. Оценивали жизнеспособность клеток с помощью МТТ-теста.

Результаты. В условиях нормоксии для клеточной культуры B16 наиболее цитотоксическим комплексом кобальта оказался Co-Phen в концентрации 125 μ M, процент жизнеспособных клеток составил 35,8%, а в отношении клеточной культуры A431 - Co-Bipy в концентрации 1000 μ M, процент жизнеспособных клеток составил 59%. При этом установлено, что в условиях гипоксии наиболее цитотоксическим комплексом в отношении клеточной культуры A431 является Co-BipyOMe в концентрации 125 μ M, процент жизнеспособных клеток составил 79%, а в отношении клеточной культуры B16 - комплекс CoPhen в концентрации 63 μ M, процент жизнеспособных клеток составил 45%. Кроме того, в отношении клеточной культуры B16 комплекс Co-BipyOMe в гипоксических условиях оказался более цитотоксическим по сравнению с нормоксией.

Выводы. Исследуемые комплексы кобальта, кроме Co-BipyOMe, оказывают более выраженный цитотоксический эффект в условиях нормоксии по сравнению с условиями гипоксии, что было показано для двух клеточных культур - A431 и B16. Наиболее цитотоксическим комплексом кобальта в отношении клеточной культуры B16 как в условиях гипоксии, так и в условиях нормоксии является Co-Phen. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №21-73-00155).

Мотлохова Е.А., Чернышов Н.А., Воронкова О.В., Есимова И.Е., Хасанова Р.Р.

АНАЛИЗ ЗАРАЖЕННОСТИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ DERMACENTOR RETICULATUS ПАТОГЕННЫМИ РИККЕТСИЯМИ НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

(Научный руководитель – д.м.н., доцент Воронкова О.В.)

Сибирский государственный медицинский университет
Томск, Российская Федерация

Введение. Томская область в течение многих лет характеризуется высоким уровнем заболеваемости клещевыми инфекциями. Фауна иксодовых клещей Томской области, имеющих эпидемиологическое значение, представлена 3 представителями семейства Ixodidae: *Ixodes persulcatus*, *Ixodes pavlovskyi*, *Dermacentor reticulatus*. В настоящее время *D. reticulatus* менее изучен по сравнению с другими иксодовыми клещами, из-за чего его роль как переносчика клещевых инфекций недооценивают, в то время, как численность представителей данного вида на территории Томской области с каждым годом растет. Установлено, что для некоторых патогенов *D. reticulatus* является одним из основных переносчиков, в частности, для риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, в том числе и возбудителя сибирского клещевого тифа. Несмотря на то, что это заболевание характеризуется относительно благоприятным прогнозом, по массовости поражения людей в отдельных административных районах нередко эта инфекция не уступает клещевому энцефалиту.

Цель. Провести анализ моно- и микст-зараженности иксодовых клещей вида *D. reticulatus*, обитающих в урбанизированных биотопах Томской области, патогенными риккетсиями.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования были взяты 184 образца нуклеиновых кислот, полученных от имаго *D. reticulatus*. Для молекулярно-генетического анализ инфицированности тканей клеща искомыми патогенами использовали наборы для ПЦР-диагностики «Реал-Бест» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Анализ полученных результатов проводили на основе общепринятых статистических методов с помощью пакета программ Microsoft®Office Excel 2010. Результаты выражали в виде частоты встречаемости признака в выборке с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) по методу Уилсона.

Результаты. По результатам проведенного ПЦР-анализа уровень инфицированности клещей возбудителями группы *Rickettsia species* составил 23,37% (95%ДИ: 17,84-29,99). Общая частота сочетанного инфицирования *D. reticulatus* составила 3,26% (95%ДИ: 1,50-6,93). Все выявленные случаи микст-инфицирования являлись ассоциациями риккетсий с патогенными боррелиями (2,17%; 95%ДИ: 0,85-5,46) и ВКЭ (0,54%; 95%ДИ: 0,09-3,01), также был один образец, в котором выявлены молекулярно-генетические маркеры одновременно трех патогенов – риккетсий, боррелий и ВКЭ (0,54%; 95%ДИ: 0,09-3,01)

Выводы. Клещи *D. reticulatus*, обитающие на территории Томской области, вовлечены в трансмиссию патогенных риккетсий, в том числе в ассоциации с вирусом клещевого энцефалита и боррелиями. Высокий уровень моно- и микст-инфицированности *D. reticulatus* определяет необходимость проведения ежегодного анализа динамики численности клещей данного вида, уточнения ареала их распространения и анализа зараженности возбудителями природно-очаговых заболеваний.

Парахина А.И., Парахина Л.И.

ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ

(Научные руководители: к.м.н. доц. Пименова Ю.А.,

ст. преп. Котенева Е.Н.)

Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Пробиотики являются препаратами широко применяемыми в терапевтической практике инфекционных заболеваний и профилактики состояний, возникающих после приема антимикробных препаратов. Однако, по мнению некоторых исследователей, эмпирически назначенные пробиотики имеют слабый эффект, либо не имеют эффекта совсем. Это подтверждается и мнением пациентов, когда после применения пробиотиков они не отмечают положительного эффекта. Индивидуальная оценка антагонистической активности пробиотического штамма в отношении патогенно выделенного от пациента, вероятно, могла бы решить вопрос об отсутствии или наличии эффекта к пробиотику.

Цель. Изучить антагонистическую активность пробиотических штаммов *Lactobacillus plantarum* 8RA-3, *Escherichia coli* M-17, *Bacillus subtilis* штамм ВКПМ В-10641, *Enterococcus faecium* SF-68 и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам (тест-культурам).

Материалы и методы. Антагонистическая активность пробиотических штаммов оценивалась в соответствии с ОФС.1.7.2.0009.15 в отношении 95 штаммов тест-культур, выделенных от пациентов с дисбактериозом. Идентификация тест-культур проводилась бактериологическим методом и с помощью метода масс-спектрометрии на анализаторе VactoSCREEN. Результаты антагонистической активности оценивались по величине зон угнетения роста тест-культур. О высокой антагонистической активности лактобактерий, сахаромисетов и энтерококков необходимо судить при задержки роста тест-штамма на 20 мм и более, для колисодержащего пробиотика не менее 15 мм и для споросодержащего пробиотика не менее 10 мм.

Результаты. Пробиотический штамм *Lactobacillus plantarum* обладал высокой антагонистической активностью к 50% тест-культур *Serratia marcescens*. В отношении остальных микроорганизмов наблюдалась низкая антагонистическая активность, а в отношении грибов рода *Candida* антагонизм отсутствовал. Пробиотическая культура *Bacillus subtilis* обладала высоким антагонизмом к 100% штаммам *Candida tropicalis*, *Acinetobacter calcoaceticus* и *Staphylococcus epidermidis*, к 71,3% *Staphylococcus aureus*, к 16,7% *Salmonella enteritidis*, к 11% *Candida albicans* и к 10,5% *Escherichia coli*. Антагонизм

Bacillus subtilis в отношении всех исследуемых штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus saprophyticus* отсутствовал. Пробиотический штамм *Escherichia coli* обладал высокой антагонистической активностью к 100% тест-культур *Serratia* spp., *Proteus vulgaris*, *Shigella flexneri*, к 80% *Pseudomonas aeruginosa*, к 77,8% *Klebsiella* spp., к 66,7% *Salmonella enteritidis*, к 50% *Proteus mirabilis*, к 47,4% *Escherichia coli*. К *Candida* spp. и *Enterococcus faecalis* антагонистическая активность пробиотической культуры *Escherichia coli* не выявлена. Пробиотический штамм *Enterococcus faecium* обладал низкой антагонистической активностью ко всем исследуемым тест-культурам, а к грибам рода *Candida* антагонизм отсутствовал. У пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* антагонизм не выявлен.

Выводы. Антагонистическая активность пробиотических штаммов бактерий в отношении исследуемых тест-культур микроорганизмов различалась, следовательно, назначение пробиотиков может быть персонализированным, с учетом индивидуальной чувствительности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к конкретной пробиотической культуре.

Перевязкина М.А.¹

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНЫХ МИКРОЧАСТИЦ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ EA.HY926

(Научный руководитель – д.б.н., профессор Соколов Д.И.)

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Внеклеточные везикулы – это медиаторы межклеточной коммуникации, вовлеченные в процессы воспаления, гемостаза, ангиогенеза и содержащие ростовые факторы, цитокины, гликопротеины, а также нуклеиновые кислоты. Внеклеточные везикулы могут участвовать в патогенезе заболеваний. Тромбоцитарные микровезикулы (МВ) и экзосомы составляют большую часть циркулирующих в плазме внеклеточных везикул. Изучение их влияния на эндотелиальные клетки (ЭК) может быть актуально в контексте изучения осложнений беременности, сердечно-сосудистых заболеваний и других патологий.

Целью работы являлась оценка пролиферативной активности эндотелиальных клеток линии EA.Hy926 при культивировании с тромбоцитарными МВ из плазмы доноров.

Материалы и методы. Использовали клетки линии EA.hy926, воспроизводящие основные фенотипические, морфологические и функциональные свойства ЭК. Для выделения тромбоцитарных МВ из крови 15 здоровых женщин репродуктивного возраста

использовали метод дифференциального центрифугирования. Для оценки пролиферативной активности за сутки до эксперимента в 96-луночный планшет вносили $2,5 \times 10^3$ ЭК в 100 мкл полной культуральной среды DMEM/F-12 с содержанием ЭТС 10%. В день эксперимента из плазмы крови методом дифференциального центрифугирования получали МВ. Затем МВ разводили культуральной средой DMEM/F-12 ЭТС 0%, вносили в лунки 96-луночного планшета с ЭК в концентрации по белку 21 мкг/мл, 10,5 мкг/мл, 5,25 мкг/мл, 2,63 мкг/мл, 1,31 мкг/мл, 0,66 мкг/мл, 0,33 мкг/мл. Содержание ЭТС в каждой лунке доводили до 2,5%. В качестве положительного контроля использовали лунки с 10% ЭТС. После 72 часов инкубации удаляли среду и окрашивали клетки красителем кристаллическим фиолетовым. Затем клетки экстрагировали раствором 50% уксусной кислоты и измеряли их оптическую плотность на спектрофотометре. Статистический анализ полученных данных об оптических плотностях осуществлялся с использованием непараметрического парного критерия Уилкоксона в программе GraphPad Prism 8.0.1. В качестве контроля использовали данные оптических плотностей клеток, культивировавшихся без микрочастиц.

Результаты. Культивирование ЭК в присутствии МВ в концентрации 21 мкг/мл приводило к ингибции пролиферации клеток. При культивировании ЭК с МВ в концентрациях 2,625 мкг/мл и 0,328 мкг/мл наблюдалась стимуляция пролиферативного потенциала клеток.

Выводы. Пролиферативный потенциал эндотелиальных клеток при совместном культивировании с тромбоцитарными микровезикулами может как повышаться, так и понижаться в зависимости от их концентрации. Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии механизмов регуляции функциональной активности эндотелиальных клеток тромбоцитарными микровезикулами, возможности участия тромбоцитарных МВ в ангиогенезе.

Полякова И.С.

ГЕНЫ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МАТКИ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Чурносов М.И.)

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Белгород, Российская Федерация

Введение. Гиперпластические заболевания матки являются актуальной проблемой современной медицины. Встречаясь все чаще у женщин репродуктивного возраста, они влияют на качество жизни пациенток. К наиболее значимым факторам риска развития гиперпластических заболеваний матки относят генетическую предрасположенность, а также возраст начала менархе, наличие воспалительных заболеваний, внутриматочных вмешательств и других экзогенных факторов. Генетическим аспектам патогенеза

гиперпластических заболеваний матки посвящено много исследований, но нет единой картины развития заболевания.

Цель исследования. выявить ассоциации между генами фолатного цикла и развитием гиперпластических заболеваний матки.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 180 женщин с гиперпластическими заболеваниями матки и 745 женщин контроля. Выборка больных формировалась на базе Областной клинической больницы им. Святителя Иоасафа, выборка контроля - из женщин без гинекологических заболеваний, проходящих плановый медицинский осмотр в женской консультации г. Белгорода. ДНК участников исследования выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Проведено генотипирование четырех полиморфных локусов генов фолатного цикла на амплификаторе CFX-96 в режиме реального времени: *MTRR* с.66A>G rs1801394, *SHMT1* с.1420C>T rs1979277, *TYMS* с.*89A>G rs2790, *MTR* с.2756A>G rs180508. Распределение частот аллелей и генотипов в исследуемой выборке оценивали с помощью таблиц сопряженности 2x2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йетса на непрерывность. Для выявления ассоциаций аллельных вариантов генов фолатного цикла с риском развития заболевания использовали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95%ДИ. Поиск ассоциаций сочетаний аллелей и генотипов с возникновением гиперпластических заболеваний матки проводили в программе APSampler.

Результаты. Распределение аллелей и генотипов подчиняется равновесию Харди-Вайнберга по всем исследуемым локусам. В исследуемых выборках достоверных различий в частотах аллелей и генотипов не обнаружено ($p>0,05$). Выявлены различия в распространении комбинации аллелей G rs1801294 *MTRR*, C rs1979277 *SHMT1* и генотипа AA rs2790 *TYMS* (по данным программы APSampler) между пациентками с гиперпластическими заболеваниями матки (41,23%) и группой контроля (30,13%). Это сочетание полиморфных аллелей и генотипа является фактором риска формирования гиперпластических заболеваний матки ($p=0,003$, ОШ=1,62, 95% ДИ 1,15-2,26). По данным базы GTEportal исследуемые полиморфизмы оказывают влияние на уровень экспрессии генов *MTRR*, *TYMS*, *ENOSF* в яичниках, матке и органах, принимающих непосредственное участие в регуляции их деятельности (щитовидная железа, надпочечники, подкожная жировая клетчатка) и вовлеченных, соответственно, в патогенез гиперпластических заболеваний матки.

Выводы. Установлена значимая связь генов фолатного цикла (*MTRR* с.66A>G rs1801394, *SHMT1* с.1420C>T rs1979277, *TYMS* с.*89A>G rs2790, *MTR* с.2756A>G rs180508) в развитии гиперпластических заболеваний матки. Комбинация аллелей G rs1801294 *MTRR*, C rs1979277 *SHMT1* с генотипом AA rs2790 *TYMS* является фактором риска формирования гиперпластических заболеваний матки (ОШ=1,62). Изученные полиморфные варианты генов фолатного цикла ассоциированы с влиянием на уровень экспрессии генов в различных тканях и органах.

Пукаева Н.Е., Овчинников Р.К.

ДЛИННАЯ НЕКОДИРУЮЩАЯ РНК NEAT1 УСИЛИВАЕТ АПОПТОТИЧЕСКУЮ ГИБЕЛЬ ПЕРВИЧНЫХ НЕЙРОНОВ ПРИ СТРЕССЕ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА

(Научный руководитель – д.б.н., Кухарский М.С.)

Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН,
Черноголовка, Российская Федерация
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва,
Российская Федерация

Введение. Общими патогенетическими признаками нейродегенеративных заболеваний является нарушение белкового гомеостаза и как следствие развитие стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресс), что приводит к гибели нейронов путем апоптоза в специфических областях мозга. NEAT1 (Nuclear Enriched Abundant Transcript 1) – длинная некодирующая РНК (днРНК) ядерной локализации, которая играет важную роль в работе ЦНС и участвует в развитии патологических состояний нервной системы. Повышение уровня NEAT1 в мозге наблюдается при ряде нейродегенеративных заболеваний и психических расстройств. Функционально NEAT1 связывают с реализацией ответа на клеточный стресс в нервной системе. При этом непосредственная роль, которую NEAT1 играет в нормальной физиологии мозга, как и механизмы участия NEAT1 в развитии патологических процессов, остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценка влияния повышенного уровня днРНК NEAT1_1 на выживаемость клеток первичных гиппокампальных культур мышей при ЭПР-стрессе.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на первичных нейрональных культурах, полученных от трансгенных мышей линии NEAT1_1Tg, экспрессирующих в нервной системе NEAT1_1 человека. Для моделирования ЭПР-стресса использовали обработку ингибитором протеасом MG132 в течение 4 часов. Анализ выживаемости и апоптотической гибели клеток в первичной культуре проводили прямым методом детекции апоптотической гибели клеток с помощью иммуноцитохимического окрашивания антителами против активированной каспазы 3 (CC3). Оценка экспрессии генов в первичных культурах проводилась методом количественной ПЦР в реальном времени.

Результаты. Индукции ЭПР-стресса в первичных гиппокампальных культурах мышей путем обработки их ингибитором протеасом MG132 приводила к увеличению числа апоптотических клеток (CC3-позитивных). При этом в трансгенных культурах, экспрессирующих NEAT1_1 человека, при стрессе гибель клеток путем апоптоза была более выражена в сравнении с контрольными культурами дикого типа (WT) и трансгенными культурами без ЭПР-стресса. Анализ экспрессии некоторых генов,

связанных с клеточной гибелью и стрессом: Aven, Emc4, показал снижение их уровня в трансгенных культурах.

Выводы. Повышение уровня днРНК NEAT1_1 в клетках нервной системы усиливает апоптотическую гибель при развитии ЭПР-стресса, что характеризует NEAT1_1 в качестве возможного патогенетического фактора при развитии нейродегенеративных и психических заболеваний. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ № 22-25-00645.

Рогачева Е.В.¹

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРОТИВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

(Научный руководитель — д.м.н., проф. Краева Л.А.)

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Устойчивость к противомикробным препаратам стала серьезной проблемой в связи с увеличением числа случаев устойчивых патогенных микроорганизмов. Пандемия COVID-19 способствовала чрезмерному использованию антибиотиков, в том числе из-за распространения на начальных этапах информации об их эффективности. При амбулаторной профилактике и лечении коронавирусной инфекции зачастую происходит бесконтрольное применение антибиотиков, что значительно усугубило проблему резистентности к антибиотикам, увеличило появление и циркуляцию новых полирезистентных штаммов бактерий группы ESKAPE.

Цель. Изучить антибактериальную активность новых производных ципрофлоксацина в отношении бактерий группы ESKAPE: *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis* in vitro.

Материалы и методы. Исследовали антибактериальную активность 11 синтезированных фторхинолоновых соединений в отношении 6 эталонных штаммов бактерий группы ESKAPE из коллекции ATCC, а также 60 клинических штаммов (от амбулаторных и стационарных пациентов) с помощью фенотипических тестов (определение чувствительности диско-диффузионным методом и определение минимальной ингибирующей концентрации МИК). Оценку антибактериальных свойств проводили в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и в соответствии с Европейским комитетом по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST). В качестве контроля использовали диски с ципрофлоксацином (Oxoid, Великобритания). Синтез соединений 6

а-к осуществлялся следующим образом: борный комплекс 4 вводили в реакцию замещения с набором спироциклических аминов 1 а-к. Конечные кислоты 6 а-к получали гидролизом 2% водным раствором щелочи продуктов алкилирования 5 а-к и последующим подкислением 5% водным раствором соляной или лимонной кислоты.

Результаты. Антибактериальная оценка 11 синтезированных фторхинолоновых соединений против группы патогенов ESKAPE в сравнении с ципрофлоксацином показала, что более компактные спироциклы в периферии фторхинолона приводили к активным антибактериальным соединениям, в то время как более крупные сородичи давали соединения, которые вообще не проявляли активности. В когорте активных соединений уровень антибактериального действия был сопоставим с ципрофлоксацином. Однако спектр антибактериальной активности был совершенно иным, поскольку новые соединения не проявляли активности против *Pseudomonas aeruginosa*. Среди приготовленных и протестированных соединений наиболее широкий спектр активности (пять патогенов из шести в панели ESKAPE) и самый высокий показала 1-циклопропил-7-[8-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-азаспиро[3.4]окт-6-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, которая является ведущим соединением, номинированным для дальнейшей характеристики и разработки.

Выводы. Новые производные ципрофлоксацина, в которых фрагмент пиперазина был заменен на спироциклический амин, могут быть предложены для дальнейшей химической оптимизации и рассмотрения в качестве кандидатов для лабораторных исследований на биологических моделях.

Сиротина С.С.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Чурносов М.И.)

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

Введение. Одним из пролиферативных заболеваний матки является миома матки, оказывающее значительное экономическое влияние на систему здравоохранения, и снижающее качество жизни пациенток во всем мире. Механизмы развития и роста миомы окончательно не изучены и остаются в центре внимания исследований. Согласно экспериментальным данным, миома матки определяется как эстроген-зависимое заболевание. Несмотря на то, что патогенез миомы матки до конца не изучен, важная роль в патогенезе заболевания отводится генетическим факторам. В связи с этим важен поиск молекулярно-генетических маркеров миомы матки, который может способствовать разработке новых методов прогнозирования и выявления патологического процесса на ранних стадиях развития заболевания.

Цель. Изучить связь между полиморфизмом генов рецепторов эстрогенов и прогестерона и размерами миоматозных узлов при миоме матки.

Материалы и методы. Выборка составила 360 пациенток Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа (гинекологическое отделение), которые являются коренными уроженками Центрального Черноземья России и не имеют родства между собой. Критерием включения в группу являлось наличие диагноза «миома матки», верифицированного эхографически, гистероскопически и морфологически. Исследование проводилось с информированного согласия пациенток. Все пациентки были разделены на 3 группы: I группа – пациентки, доминантный миоматозный узел которых не превышал 2 см; II группа - доминантный миоматозный узел имел размеры от 2см до 4 см; III группа - размер доминантного миоматозного узла составлял более 4 см. Так, в выборке женщин с миомой матки (n=360) I группа включает 12,51% индивидуумов (n=45), II группа – 34,16% больных (n=123) и III группа – 53,33% пациенток (n=192). Для анализа взяты полиморфные локусы (*ESR1 rs2234693*, *ESR1 rs3798577*, *ESR1 rs9340799*, *PGR rs484389*, *PGR rs1042838*), имеющие важное патогенетическое значение в формировании миомы матки. Анализ локусов проведен методом Real-Time ПЦР. Для оценки ассоциаций комбинаций анализируемых генов с размерами миоматозных узлов использовали программу APSampler.

Результаты. В результате проведенного анализа носительства сочетаний генов-кандидатов рецепторов эстрогенов и прогестерона среди пациенток с миомой матки в зависимости от размеров миоматозных узлов, установлено, что комбинация полиморфных локусов С *rs3798577 ESR1* и АА *rs9340799 ESR1* чаще встречается у женщин III группы (35,35%), чем во II группе (22,31%, $p=0,009$ OR=1,90 95% CI 1,13-3,19) и I группе (18,75%, $p=0,04$ OR=2,37 95% CI 1,03-5,60). Комбинация полиморфных локусов GG *rs1042838 PGR*, С *rs484389 PGR* и G *rs9340799 ESR1* встречается реже в III группе (5,78%) и II группе (19,29%, $p=0,001$, OR=0,25, 95%CI 0,11-0,58), чем в I группе (14,58%, $p=0,007$, OR=0,26, 95%CI 0,10-0,68).

Выводы. Миома матки с большими размерами миоматозных узлов определяется сочетанием генетических вариантов С *rs3798577 ESR1* и АА *rs9340799 ESR1* (OR=1,90-2,37), а миома матки с малыми размерами миоматозных узлов определяется сочетанием полиморфных локусов - GG *rs1042838 PGR*, С *rs484389 PGR* и G *rs9340799 ESR1* (OR=0,25-0,26). Следует отметить, что в нашем исследовании показаны значимые комбинации полиморфных локусов рецепторов эстрогенов и прогестерона, тогда как в доступной нам литературе показаны только ассоциации отдельных ДНК-маркеров рецепторов эстрогенов и прогестерона. Выполнение комплексных молекулярно-генетических исследований миомы матки позволит разработать и персонализировать лечебно-профилактические мероприятия среди женщин, входящих в группу риска по данной патологии.

Солехзода Ш., Холбегова Н.М.

ОСОБЕННОСТИ ДЕРМАТОГЛИФИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ГИССАРСКОЙ И ВАХШСКОЙ ДОЛИН ТАДЖИКИСТАНА

(Научный руководитель – д.б.н., доцент Холбекиён М.Ё)

ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»
Таджикистан

Введение. Информация о дерматоглифических данных населения земли свидетельствует о наличии некоторых особенностей полового диморфизма в распределении и частоты встречаемости пальцевых узоров у мужчин и женщин. Согласно этим данным, частота встречаемости дуг и ульнарных петель у женщин чаще, чем у мужчин. У мужчин частота встречаемости завитковых узоров и дельтового индекса больше чем у женщин.

Цель. Изучить особенности дерматоглифических показателей различных этнических групп, таджиков и узбеков, постоянно проживающих в Гиссарской и Вахшской районах Республики Таджикистан.

Материалы и методы. Нами были проведены добровольные дерматоглифические исследования юношей и девушек Гиссарской и Вахшской долин в возрасте 18-22 лет, прибывших для учебы в ТГМУ им Абуали ибни Сино. Исследования проходили в стабильные периоды обучения – с ноября по декабрь 2021 г. Оттиски ладоней и пальцев определяли по методу Г.Каминса и Ч.Мидло, осевые ладонные трирадиусы по схеме А.Шармы. Обработка материала проводилась согласно методике Т.Д. Гладковой (1966); Г.Л.Хить (1983) и Г.Л.Хить, Н.А.Долиновой (1990).

Результаты. В результате исследования было определено, что среди наших обследованных студентов чаще встречаются люди с более распространенными пальцевыми узорами – ульнарными петлями, реже встречаются завитки и наиболее редко – дуги. На основании этих дерматоглифических признаков, отражающих индивидуальную

организацию нервной системы человека, можно строить предположения об ее особенностях, а, следовательно, и о поведении человека. Один из наиболее часто встречаемых пальцевых узоров, таких как завитки у мужчин таджикской национальности (обеих долин) с одинаковой частотой наблюдается на левой руке. У мужчин узбеков из Вахшской долины количество завитков превышает на 4,5% по сравнению с узбеками Гиссарской долины и таджиками обеих долин. Что касается завитков на правой руке, то частота встречаемости этого узора преобладает на 8% у мужчин таджиков Вахшской долины по сравнению мужчин с Гиссарской долины. Частота завитковых узоров на левой руке у таджикских женщин Гиссарской долины составляет только 0,7%. Разница этого узора у женщин узбечек Вахшской долины составила 3,2%. При обследовании у женщин Вахшской долины на правой руке частота завитков составила 5,8%, в то время как у

узбечек Вахшской долины, по отношению с женщинами Гиссарской долины разница составила 12,5%.

Выводы. В результате взаимодействия европеоидных и монголоидных рас на протяжении веков на обширных просторах этого региона смешался антропологический состав населения Средней Азии. И это привело к тому, что климатогеографические условия в локальных экологических нишах способствовали расовой дифференциации.

Сороковикова С.С.^{1,2}, Ибрагимова М.К.^{1,2,3}

ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА И ЧАСТОТЫ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *BRCA1* В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТАКСОТЕРОМ И ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ

(Научный руководитель – к.б.н., с.н.с. лаборатории онковирусологии, Цыганов М.М.)

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Введение. Предыдущие наши исследования показали, что дефицит гомологичной рекомбинации, обусловленный делецией *BRCA1*, наличием потери гетерозиготности, низкой экспрессией, связан с эффектом химиотерапии и прогнозом заболевания у больных с раком молочной железы (РМЖ). В частности, было установлено, что при делеции *BRCA1* пациенты особенно чувствительны к препаратам платины, но имеют резистентность к таксотеру. Интересным представляется сравнительный анализ мутаций *BRCA1* в группе пациентов, в неoadьювантном режиме (НХТ) пролеченных таксотером и препаратами платины, что позволит выявить дополнительные маркеры химиочувствительности опухоли.

Цель. Анализ соматических мутаций в группе больных РМЖ в процессе неoadьювантной химиотерапии на основе платины и таксанов.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 больных с люминальным В РМЖ IIА–IIIВ стадии. Все больные получали 2-8 курсов НХТ по схеме СР (циклофосфан/дисплатин) или монотерапию таксотером. Материалом для исследования служили биопсийные и операционные опухолевые образцы. Оценку мутаций гена *BRCA1* в опухоли и крови пациентов проводили при помощи секвенирования на приборе MiSeq™ Sequencing System (Illumina, USA) с использованием панели «Accel-Amplicon *BRCA1*, *BRCA2*, and *PALB2* Panel» (Swift Biosciences, USA).

Результаты. У 4 из 16 пациентов, пролеченных таксотером отсутствовали мутации в гене *BRCA1*. У этих пациентов была полная (ПР) и частичная регрессия (ЧР) с эффектом >80%. У остальных больных было идентифицировано 23 различных мутаций: 14 миссенс мутаций, 4 синонимичные замены, 2 мутации приводящие к сдвигу рамки считывания, 1 нонсенс-мутация, 1 инсерция внутри рамки считывания и 1 мутация, приводящая к вставке стоп-кодона. У 4-х пациентов было обнаружено 2 патогенные мутации: с.5536C>T и с.2612_2613insT. Обнаружено 7 герминальных мутаций гена *BRCA1*: с.4837A>G, с.999T>C, с.3548A>G, с.3113A>G, с.2612C>T, с.2311T>C, с.2082C>T. При отсутствии мутации с.999T>C наблюдается хороший ответ на НХТ (p=0,02). Несмотря на отсутствие данных о патологическом влиянии этой мутации она может вносить значимый негативный вклад в ответ опухоли на НХТ таксотером и их наличие может стать противопоказанием к назначению данного препарата. У одной пациентки с ЧР было определено 4 новых ранее неописанных миссенс мутации: с.1917A>T, с.1913A>C, с.1912A>T, с.1911A>T. Индукция новых мутаций *BRCA1* в опухоли, сопряженная с плохим ответом на таксотер произошла у 13% больных. Почти все обнаруженные мутации у пациентов со схемой НХТ СР не были ранее описаны в литературе, кроме с.5182A>T. Было обнаружено 9 делеций и 6 инсерций со сдвигом рамки считывания, и 4 инсерции без сдвига рамки считывания. Все мутации имеют невыявленное клиническое значение. У пациентов с ПР произошла почти полная элиминация мутаций относительно пациентов с ЧР или стабилизацией заболевания, у которых произошло значительное увеличение. Стоит отметить, что в процессе НХТ у пациентов в группе со стабилизацией появилась ранее описанная мутация с.5182A>T. Во всех трех группах у пациентов до лечения наблюдались продолжительные фазированные инсерций с.2471_2472insTTGGG, с.2470_2471insTTCCGATCTTAGTCC, с.1920_1921insTGCTCTTCCGATCTTCTGATCA, которые были элиминированы только у пациентов с полной регрессией опухоли.

Выводы. Таким образом установлено, что отсутствие соматических мутаций в гене *BRCA1* ассоциировано с хорошим ответом на таксотер. А у пациентов, пролеченных препаратами платины самое высокое число мутаций наблюдалось с полной регрессией опухоли. В тоже время в этой группе в ходе проведения терапии количество мутаций снизилось на 84%. Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00169.

Степанов А.А.

ПРОТИВОВИРУЛЕНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ 2,4-ДИАЦЕТИЛФЛОРОГЛЮЦИНОЛА (НА ПРИМЕРЕ *A. FUMIGATUS* UTMN)

(Научный руководитель – к.б.н. Васильченко А.С.)

Тюменский государственный университет, Институт экологической и сельскохозяйственной биологии X-Bio
Тюмень, Российская Федерация

Введение. Конидии условно-патогенных мицелиальных грибов, присутствующие во внешней среде, при проникновении в верхние дыхательные пути зачастую приводят к

развитию микоза легких у предрасположенных лиц. Одним из этиологически значимых возбудителей микозов легких является *A. fumigatus* – на него приходится порядка 90% всех аспергиллезов легких. Генетически детерминированный арсенал факторов вирулентности обуславливает способность *A. fumigatus* вызывать аспергиллез легких у человека. Ранее мы выявили свойство 2,4-диацетилфлороглюцинол (2,4-ДАФГ), – вторичного метаболита *Pseudomonas spp.*, подавлять секрецию ряда факторов вирулентности *Candida albicans*.

Цель. Целью данной работы стало исследование антифунгального действия 2,4-ДАФГ на *A. fumigatus* UTMN.

Материалы и методы. В качестве продуцента 2,4-ДАФГ использовали *Pseudomonas protegens* CV3. Для получения антимикробного соединения *P. protegens* CV3 культивировали в питательной среде LB, содержащей 1% глюкозу, в течение суток при постоянной температуре (27°C) и перемешивании (110 об/мин). Экстракцию антимикробного соединения из фильтрата культуральной жидкости *P. protegens* CV3 осуществляли методом твердофазной экстракции с использованием ацетонитрила в качестве растворителя. Фракционирование ацетонитрильного экстракта и получение 2,4-ДАФГ производили методом ВЭЖХ. В качестве тест-штамма использовали *A. fumigatus* UTMN. Оценено влияние 2,4-ДАФГ на биомассу биопленок *A. fumigatus* UTMN, а также состав экзополимерного матрикса биопленок. Морфология биопленок *A. fumigatus* UTMN исследована с помощью сканирующей электронной микроскопии. Методов высокоэффективной жидкостной хроматографии изучено продукция глиотоксина и фумагиллина при воздействии 2,4-ДАФГ.

Результаты. Определенные значение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) 2,4-ДАФГ в отношении *A. fumigatus* UTMN составило 120 мкг/мл. В концентрациях 60 - 480 мкг/мл 2,4-ДАФГ подавлял способность *A. fumigatus* UTMN к формированию биопленок ($p < 0,01$; 0,001). Вместе с тем, в концентрациях 30 - 120 мкг/мл наблюдалось снижение содержания белков и полисахаридов в экзополимерном матриксе биопленок ($p < 0,01$; 0,001). Кроме того, субингибиторные концентрации 30 - 7,5 мкг/мл 2,4-ДАФГ значительно ($p < 0,001$) снижают гидрофобность клеточной стенки, что сопровождалось снижением содержания ($p < 0,001$) меланина в клеточной стенке *A. fumigatus* UTMN. Продукция микотоксинов: глиотоксина и фумагиллина снижалась в 3-5 ($p < 0,001$) раз при воздействии 2,4-ДАФГ в субингибиторных концентрациях 7,5 - 30 мкг/мл. Вместе с тем, 2,4-ДАФГ в концентрации 30 мкг/мл значительно ($p < 0,001$) увеличивал секрецию протеолитических ферментов *A. fumigatus* UTMN.

Выводы. Результаты работы показали, что субингибиторные концентрации 2,4-ДАФГ обуславливают разнонаправленное действие на клетки *A. fumigatus* UTMN. С одной стороны, происходит подавление биопленкообразования, снижение меланиногенеза и продукции микотоксинов, с другой стороны - активируется продукция внеклеточных протеаз. Похожие эффекты мы установили при воздействии 2,4-ДАФГ на *Candida albicans*, что свидетельствует о том, что характер стресс-реакции грибов вероятно напрямую

зависит от механизма антифунгального действия 2,4-ДАФГ. Таким образом, полученные новые данные об особенностях антифунгального действия 2,4-ДАФГ перспективны в разработке новых подходов к терапии микозов, основанных на подавлении вирулентных свойств возбудителей.

Струева П.А.

ОЦЕНКА МЕТИЛИРОВАНИЯ ПРОМОТОРА RASSF1, КАК ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Азова М. М)

Российский университет дружбы народов
Москва, Российская Федерация

Введение. Ген *RASSF1* представляет большой интерес для исследователей. Он кодирует белок, взаимодействующий с белком эксцизионной репарации ХРА и вовлеченный в регуляцию клеточного цикла. Считается, что мутация и инактивация данного гена способны стимулировать развитие опухолей. В некоторых работах *RASSF1* определен как биомаркер для различных типов рака (рак груди, рак ЖКТ). В настоящее время плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) занимает шестое место среди наиболее распространенных видов рака в мире. Более того, в последние годы отмечается рост заболеваемости и смертности. Было доказано значимое влияние на онкогенез эпигенетических факторов, включая метилирование ДНК. Гиперметилирование промоторных областей различных генов в образцах слюны, сыворотки и плазмы крови пациентов с ПРГШ было показано в ряде работ.

Цель. Изучить статус метилирования промоторной области гена *RASSF1* у больных с ПРГШ.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 25 пациентов с ПРГШ. Материалом для исследования выступали образцы опухолевых и нормальных тканей головы и шеи. Метод бисульфитной конверсии и метил-чувствительного анализа кривых плавления с высоким разрешением позволил оценить количественный уровень метилирования ДНК.

Результаты. Средний уровень метилирования промоторной области гена *RASSF1* в опухолевой ткани составил 0,28 в нормальной – 0,23. Статистически значимых различий обнаружено не было.

Выводы. Несмотря на ряд работ, указывающих на ассоциацию метилирования гена *RASSF1* с онкологическими заболеваниями, в нашем исследовании мы не обнаружили существенных различий в средних уровнях метилирования между нормальными и опухолевыми тканями головы и шеи. Таким образом, данный показатель не рекомендуется к использованию в качестве биомаркера для ПРГШ. Вместе с тем, уровень метилирования

промотора гена *RASSF1* может быть значимым биомаркером при других злокачественных новообразованиях или в определенных подгруппах пациентов с ПГРШ при их стратификации по различным критериям, что требует дальнейшего изучения.

Цыганов М.М.^{1,2}, Ибрагимова М.К.^{1,2}

МУТАТОРНЫЙ ФЕНОТИП ГЕНА *BRCA1* ОПРЕДЕЛЯЕТ ФОРМИРОВАНИЕ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Литвяков Н.В.)

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Введение. Рак молочной железы (PMЖ) фенотипически и генетически схожий с наследственной формой (*BRCA1*-ассоциированным PMЖ), обозначается как «*BRCAness*» (*BRCA*-подобные опухоли). Формирование *BRCA*-подобных опухолей возможно за счет наличия дефицита гомологичной рекомбинации, который обусловлен мутациями, делециями, метилированием промоторов, низкой экспрессией в генах гомологичной рекомбинациями. Но вопрос о формировании *BRCA*-подобных опухолей именно в процессе канцерогенеза остается открытым, не понятно на каком этапе канцерогенеза включаются те или иные механизмы *BRCAness*.

Цель. Сравнительный анализ спектра нарушений гена *BRCA1* на всех стадиях опухоли молочной железы и проведение оценки эволюционных изменений.

Материалы и методы. В исследование было включено 163 больных PMЖ IA–IV стадии. В соответствии со стадией заболевания пациентам назначалось лечение, которое включало проведение неoadъювантной химиотерапии (НХТ), операции и адъювантной химиотерапии (АХТ). В качестве материала был использован биопсийный материал опухоли до лечения, из которого выделяли РНК и ДНК. Уровень экспрессии гена *BRCA1* оценивали при помощи ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Для анализа aberrаций числа копий (Copy number aberration (CNA)) и наличия участков потери гетерозиготности (Loss of heterozygosity (LOH)) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах. Секвенирование NGS проводилось на приборе MiSeq™ Sequencing System (Illumina, USA).

Результаты. Была показана связь на уровне выраженной тенденции между стадией и экспрессией, при $p=0,1$. Наибольшая частота CNA наблюдается при IIIA (68,8%). Более половины пациентов со IIA и IIB стадиями имеют нарушения *BRCA1*. Наблюдается

снижение частоты CNA при IIIB, IIIC и IV стадии заболевания. Частота LOH *BRCA1* при всех стадиях составила 20-25%. Только у пациентов с диссеминированной формой рака частота LOH достигла почти 57% (17/30 больных), ($p=0,004$). Установлена реципрокность хромосомных aberrаций и соматических мутаций. У пациентов с III-IV стадией заболевания наблюдается уменьшение частоты CNA *BRCA1*, и увеличение частоты накопления мутаций. 29 пациентов не имеют мутаций. Чаще всего у пациентов было идентифицировано по 1, 7 и 8 мутаций. При IIIB у всех больных были обнаружены мутации гена, у 90% пациентов с IV (27/30 случаев). Но с увеличением стадии заболевания с IIIA по IIIC увеличивается и количество пациентов, у которых найдено по 4 и 8 мутаций. У пациентов с IV стадией наблюдается 5 и более мутаций. Далее было сформировано филогенетическое древо параметров BRCAness в опухоли. Установлено, что у 80% пациентов с *in situ* не обнаружено ни одного из нарушений. Пациенты с IA стадией в большинстве имеют 0-1 нарушение (72%, 8/11 больных). Пациенты с IIA и IIB стадией в равной степени распределены среди всей системы. Для пациентов с IIIA-IIIC стадией характерно наличие 2 и более нарушений. При чем у пациентов с IIIA стадией чаще обнаруживаются хромосомные aberrации. Больные с IIIC в почти в 50% случаев имеют хромосомные нарушения и высокую частоту соматических мутаций. Пациенты с IV стадией встречаются не только в «верхушке» филогенетического древа, но и с наличием одного нарушения (23%, 7/30 больных) и двух – 7% больных.

Выводы. Таким образом, формирование фенотипа BRCAness идет в направлении развития и эволюции опухоли и увеличения стадии заболевания. С эволюционной точки зрения, опухоли «выгодно» формирование мутаторного фенотипа и, прежде всего, за счет дисрегуляции процессов гомологичной рекомбинации. И это может иметь важное значение для выбора тактики лечения больных с РМЖ. Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00169.

Чурносова М.М.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИМОРФИЗМА RS555621 ГЕНА *FSHB*, АССОЦИИРОВАННОГО С МЕНАРХЕ

(Научный руководитель – д.м.н. Пономаренко И.В.)

Белгородский государственный национальный исследовательский институт
Белгород, Российская Федерация

Введение. Возраст менархе является важным показателем, который характеризует репродуктивную функцию женщины. Раннее менархе связано с развитием многих заболеваний в дальнейшей жизни женщины: ожирение, сахарный диабет и т.д. Генетические факторы, оказывающее влияние на возраст менархе активно изучаются, однако, функциональные эффекты полиморфизмов, связанных с менархе, изучены недостаточно.

Цель. Оценить функциональные эффекты полиморфизма rs555621 гена *FSHB*, ассоциированного с менархе.

Материал и методы. Исследован возраст менархе у 171 женщины в возрасте от 20 до 30 лет. Было проведено генотипирование и оценен регуляторный потенциал полиморфного локуса rs555621 гена *FSHB*.

Результаты. Установлено, что средний возраст менархе в изучаемой группе женщин составляет $12,91 \pm 1,07$ лет. Более раннее менархе наблюдалось у женщин с генотипом AA по полиморфизму rs555621 гена *FSHB* ($12,57 \pm 1,00$ лет), а более позднее менархе было выявлено у женщин с генотипом GG по полиморфизму rs555621 гена *FSHB* ($13,00 \pm 1,00$ лет). Выявлено, что полиморфный локус rs555621 гена *FSHB* связан уровнем экспрессии генов *ARL14EP* и *RPL12P30* и влияет на уровень альтернативного сплайсинга транскрипта гена *ARL14EP* в различных органах и тканях, имеющих важное значение для формирования менархе (головной мозг, щитовидная железа, жировая ткань и др.). При этом, аллель G, ассоциированный с поздним менархе в составе генотипа GG, связан с повышенным уровнем экспрессии генов *ARL14EP* и *RPL12P30* и альтернативного сплайсинга транскрипта гена *ARL14EP* ($\beta > 0$, $p < 0,05$).

Вывод. Таким образом, установлено, что полиморфный локус rs555621 гена *FSHB*, ассоциированного с возрастом менархе, имеет важное функциональное значение в организме.

Шестовская М.В.¹, Лусс А.Л.¹, Куликов П.П.¹, Безбородова О.А.²

РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА

(Научный руководитель – к.м.н. Кескинов А.А.¹)

¹ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТР СТРАТЕГИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ
РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ» ФМБА

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена

Введение. Использование наночастиц в качестве радиосенсибилизаторов находит все более широкое применение в онкологической практике. Известно, что магнитные наночастицы оксида железа повышают чувствительность опухолевых клеток к рентгеновскому излучению *in vitro* и *in vivo*, а также обладают высокой биосовместимостью и низкой токсичностью, что обуславливает целесообразность разработки эффективных режимов их комбинированного применения с лучевой терапией с целью повышения эффективности лечения.

Цель. Целью настоящего исследования являлись испытания противоопухолевой эффективности комбинированной лучевой терапии с лекарственным средством на основе

гепаринизированных наночастиц оксида железа (НЧ) на моделях перевиваемых опухолей мышей – карциномы толстой кишки СТ26, саркомы S37 и рака шейки матки РШМ5.

Материалы и методы. Основные результаты для СТ26 были получены на мышах BALB/c, для РШМ5 и саркомы S37 - на мышах-гибридах F1 (СВА х С57Bl/6j). Размер, форму и концентрацию наночастиц предварительно определяли в процессе подготовки экспериментальных образцов методом сканирующей электронной микроскопии и атомно-эмиссионной спектроскопии соответственно. Препарат на основе наночастиц вводили под контролем магнитного поля. Размер опухоли до и после внутривенного или интратуморального введения препарата на основе наночастиц в комбинации с облучением и в контрольных группах определяли путем измерения опухолевых образований при помощи электронного цифрового кронциркуля STORMTM 3C301 «Central» в трех взаимно перпендикулярных проекциях. Также был проведен гистологический анализ исследуемых образцов и статистическая обработка результатов.

Результаты. Исследование противоопухолевой эффективности НЧ при их внутривенном и внутриопухолевом введении в комбинации с лучевой терапией и направленным транспортом к опухолевому очагу посредством магнитного поля выявило: i) высокую эффективность лечения мышей с СТ26, которая выражалась в торможении роста первичной опухоли и увеличении продолжительности жизни (рейтинг активности – «значимый противоопухолевый эффект, +++»); (ii) повышение эффективности лечения мышей с РШМ5, которое выражалось в торможении роста опухоли и увеличении продолжительности жизни (рейтинг активности – «средний противоопухолевый эффект, ++»); и (iii) излеченностью 20% мышей с саркомой S37 (при внутривенном введении, рейтинг активности – «высокий противоопухолевый эффект, ++++»). Лечебный эффект подтверждался выраженным морфологическим ответом опухоли, который сопровождался образованием обширных очагов некроза паренхимы, отчетливыми изменениями гистоструктуры в сохранившихся пластах паренхимы, дистрофией опухолевых клеток, выраженным клеточным полиморфизмом и угнетением митотической активности.

Выводы. Дальнейшие исследования тераностических агентов на основе супермагнитных наночастиц железа могут быть направлены на функционализацию поверхности мишень-специфическими пептидами для придания большей тропности наночастиц к опухолевым клеткам и на снижение активности макрофагов печени и селезенки.

СЕКЦИЯ «БИОМЕДИЦИНСКОЕ МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЕ»

Аббас Р.

МАГНИТНЫЕ И МАГНИТОТЕРМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЧАСТИЦ $Y_3Fe_5O_{12}$ РАЗЛИЧНОГО РАЗМЕРА

(Научный руководитель – к.х.н., доц. Попков В.И.)

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Феррит иттрия со структурой граната $Y_3Fe_5O_{12}$ (YIG) хорошо известен как материал для практических применений в микроволновой технике, циркуляторах и фазовращателях, спинтронике. Возможность применения ферритовых гранатов определяется наличием ряда эффектов, проявляющихся в магнитных, электрических, оптических, электромагнитных и магнитооптических свойствах. Современным направлением в биомедицинских технологиях является использование их в качестве компонентов систем визуализации, доставки лекарств, магнитоопосредованной гипертермии.

Цель. В данной работе представлены результаты экспериментального исследования субмикронных частиц граната YIG, полученных методом растворного горения, с целью исследования особенностей кристаллической и магнитной структуры, а также влияния размера частиц на их функциональные магнитотермические характеристики.

Материалы и методы. В качестве исходных реагентов были использованы нитраты иттрия и железа (III), а также глицин. Полученные в результате растворного горения порошки прокаливали при различных температурах (800, 900, 1000, 1100 и 1200 °C) в течение 4 ч. Проведено комплексное исследование продуктов термообработки, включающее Мёссбауэровскую и Рамановскую спектроскопию в сочетании с рентгеновской дифрактометрией, сканирующей электронной микроскопией, измерением полевых и температурных магнитных свойств. Выявлено влияние размерных эффектов и совершенства структуры на намагниченность частиц. Определены особенности механизма магнитотермического эффекта с участием частиц YIG в переменном магнитном поле.

Результаты. СЭМ-изображения показывают, что морфология образцов изменяется от высокопористых агломератов очень мелких частиц к более крупным и хорошо закристаллизованным частицам с повышением температуры прокаливания.

Рентгенофазовый анализ показал, что основной фазой во всех образцах является кубический YIG с пространственной группой $Ia\bar{3}d$. Было обнаружено, что максимумы для каждого распределения частиц по размерам составляют 35, 50, 83, 137, 187 нм, соответственно, для образцов YIG800-YIG1200. Профиль Мёссбауэровских спектров типичен для YIG, но имеет особенности, характерные для кристаллической и магнитной структуры, а также для эффектов малых размеров. Уширение спектральных линий и анизотропия профиля линий соответствуют ожидаемому набору неэквивалентных позиций железа в подрешётках феррита-граната. Магнитное поведение образцов YIG демонстрировало ферромагнитный гистерезис. Коэрцитивная сила отлична от нуля для всех петель гистерезиса, а поле насыщения больше 1000 Э. Кривые нагрева и охлаждения при различных амплитудах приложенного магнитного поля показывают, что мелкие частицы YIG800 и YIG900 показали высокую скорость магнитотермического нагрева до 75 и 80 °С, тогда как более крупные частицы демонстрируют более медленный нагрев при тех же параметрах поля и нагреваются только до 60 °С.

Выводы. Таким образом, однофазные частицы YIG разного размера были синтезированы методом растворного горения с последующей термообработкой при различных температурах. Результатом синтеза были химически и фазово чистые частицы YIG со средними размерами от 35 до 185 нм. Синтезированные частицы показали различное магнитное поведение и продемонстрировали размерно-зависимый нагрев в приложенном переменном магнитном поле с параметрами $f = 300$ kHz и $H \sim 50-70$ Oe, что соответствует изменению доменного состояния частиц и широты полидисперсности. Полидисперсность синтезированных частиц приводит к распределению различных микромагнитных состояний с очень сильными обменными взаимодействиями.

Абрамова А.В.

**ТЕНЗОР ДЕФОРМАЦИИ И КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИЙ РЕСУРС
МАРТЕНСИТНОГО ПРЕВРАЩЕНИЯ $\beta \leftrightarrow \alpha''$ В СПЛАВЕ С ПАМЯТЬЮ ФОРМЫ
Ti-Zr-Nb**

(Научный руководитель — к.ф.м.н., доц. Евард М.Е., к.ф.м.н., Беляев Ф.С., к.ф.м.н., проф. Волков А.Е.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская федерация

Введение. Наиболее распространёнными сплавами с памятью формы для применения в области медицины являются сплавы на основе Ti-Ni, однако входящий в их состав никель относится к аллергенным и канцерогенным материалам, вследствие чего существует необходимость в замещении данного элемента другими, более безопасными. В роли таких элементов успешно выступают цирконий, ниобий, олово и другие. Сплавы Ti-Zr-Nb представляют интерес ввиду ряда функциональных качеств: механические свойства, эффект памяти формы, сверхупругое поведение при температуре человеческого тела.

Цель. Для использования данных сплавов необходимо наличие моделей, описывающих поведение материала при различных условиях. Микроструктурный подход при моделировании требует вычисление тензора деформации мартенситного превращения, что является целью работы.

Материалы и методы. Мартенситное превращение $\beta \leftrightarrow \alpha''$ в сплаве Ti-Nb-Zr представляет собой перестройку кристаллической решётки сплава из аустенитной фазы (с упорядоченной объёмно-центрированной кубической структурой) в мартенситную фазу (с упорядоченной гранецентрированной орторомбической структурой) и осуществляется путём растяжения вдоль трёх осей выбранного стандартного базиса ОЦК-решётки: в k_1 раз в направлении $[001]_{\beta}$, в k_2 раз в направлении $[110]_{\beta}$ и в k_3 раз в направлении $[\bar{1}10]_{\beta}$. Параметры кристаллической решётки и коэффициенты k_1, k_2, k_3 рассчитаны на основе имеющихся данных рентгеноструктурного анализа.

Результаты. В представленной работе для сплава Ti-22(%)Nb-2(%)Zr вычислены матрицы тензоров градиента деформации в базисах β -фазы и α'' -фазы, матрица тензора малых деформаций и тензора деформаций Грина-Лагранжа. Найдено относительное изменение объёма элементарной ячейки, выполнена оценка кристаллографического ресурса мартенситного превращения как максимальной величины главной деформации. Также выполнено моделирование эффекта памяти формы при одноосном растяжении для различных постоянных значений нагрузки; результаты моделирования сравнивались с имеющимися экспериментальными данными.

Выводы. Построенная математическая модель показывает близкие к экспериментам результаты, демонстрируя эффект памяти формы при различных значениях растягивающих напряжений. Таким образом, сплав Ti-Nb-Zr выступает достойной заменой никелиду титана по функциональным и механическим свойствам, являясь при этом нетоксичным и наиболее предпочтительным для медицинского применения.

Акимова М.А., Макарова М.Н., Хан С.О.

МЕТОДЫ СБОРА МОЧИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

(Научный руководитель Макарова М.Н.)

АО «НПО «Дом фармации» Ленинградская область,
Кузьмоловский, Российская Федерация

Введение. Получение и лабораторный анализ образцов мочи у экспериментальных животных является неотъемлемой частью проведения доклинических исследований лекарственных средств. Основными требованиями к получению образцов мочи у экспериментальных животных являются: получение чистых образцов мочи без загрязнения фекалиями, кормом или иными примесями, простота и удобство, а также

отсутствие потерь образца. Анализ мочи является одним из наиболее информативных и часто выполняемых лабораторных тестов.

Цель. Целью работы является выбор подходящих методов получения образцов мочи у различных видов лабораторных животных для проведения анализов.

Материалы и методы. Животные: грызуны (мыши, крысы, песчанки, дегу, сирийские хомячки, морские свинки) - 20 животных в группе; кролики – 10 животных в группе; карликовые свиньи– 10 животных в группе; хорьки – 10 животных в группе; собаки – 10 животных в группе; мармозетка или игрунка обыкновенная– 10 животных в группе; яванские макаки 8 животных в группе.

Апробировались методы: метаболические клетки; массаж мочевого пузыря; ветеринарные наборы для сбора мочи и подстила (стеклянного гранулята и каспийской гальки); катетеризация мочевого пузыря; цистоцентез.

Результаты. Сбор образцов мочи у грызунов (мыши, песчанки, крысы, морские свинки, хомячки, дегу и игрунок обыкновенных (мармозеток): по результатам проведенного исследования установлено, что предпочтительным методом получения образцов мочи у грызунов и мармозеток является использование специализированных метаболических клеток.

Сбор образцов мочи у кроликов и хорьков: по результатам проведенного исследования установлено, что для данных видов лабораторных животных в качестве прижизненного метода получения образцов мочи без седации рационально использование метода массажа брюшной стенки в области мочевого пузыря.

Получение образцов мочи методом цистоцентеза не рекомендовано для рутинной практики в виду обязательного проведения седации и высокого риска травматизации. Однако при достаточном наполнении мочевого пузыря и под контролем ультразвукового исследования данный метод может быть применим.

Для сбора суточной мочи применение специального подстила в виде стеклянного гранулята позволяет получить достаточные объемы мочи надлежащего качества.

Сбор образцов мочи у карликовых свиней, собак, макак: по результатам данного исследования наиболее приемлемым методом получения образцов мочи у собак является мануальное опорожнение мочевого пузыря. Данный метод можно применять многократно без седации в течение дня с минимальным физическим воздействием на животное. В отношении карликовых свиней мануальное опорожнение возможно только у некрупных свиней до 10 кг.

Проведение цистоцентеза не рекомендовано в рутинной практике. Рекомендовано проводить данную манипуляцию под контролем ультразвукового исследования и в случае сопротивления животного под седацией.

Выводы. Для грызунов и мартышек надежным методом получения мочи можно считать метаболические клетки.

Для сбора мочи у кроликов и хорьков – массаж брюшной стенки в области мочевого пузыря, цистоцентез и катетеризация. При получении суточной мочи использование в качестве подстилки стеклянного гранулята.

У собак, карликовых свиней и макаков рекомендовано использование массажа мочевого пузыря, цистоцентеза, а в случаях получения суточной мочи использование в качестве подстилки каспийской гальки.

Албади Я.^{1,2}

МАГНИТНЫЕ И МРТ-КОНТРАСТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ОРТОФЕРРИТА ГАДОЛИНИЯ, СИНТЕЗИРОВАННОГО МЕТОДОМ СОСОЗДАНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАЗВУКА

(Научный руководитель – к.х.н., доц. Попков В.И.)

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Университет Аль-Баас

Хомс, Сирийская Арабская Республика

Введение. Благодаря особенностям своего химического состава и структуры нанокристаллический ортоферрит гадолиния ($GdFeO_3$) является одним из перспективных T_1 – T_2 -двухмодальных контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако высокая эффективность T_1 – T_2 -двухмодального контрастного действия достигается при достаточно малых размерах этих наночастиц, поскольку уменьшение размера частиц приводит, во-первых, к увеличению площади их поверхности, что необходимо для эффективной T_1 -релаксации с участием приповерхностных катионов гадолиния, и, во-вторых, к их суперпарамагнитному состоянию при комнатной температуре, необходимому для проявления T_2 -контрастных свойств. Поэтому получение наночастиц $GdFeO_3$ с необходимыми структурными и магнитными характеристиками является фундаментальной и практической задачей.

Цель. Исследование магнитных свойств нанокристаллов $GdFeO_3$, синтезированных методом соосаждения под действием ультразвука, а также оценка МРТ-контрастных свойств этих наночастиц в приготовленных на их основе коллоидных растворах

Материалы и методы. В данной работе наночастицы $GdFeO_3$ были синтезированы прямым соосаждением гидроксидов гадолиния и железа(III) под действием ультразвука с последующей их термической обработкой. Полученный образец был исследован методами порошковой рентгеновской дифрактометрии, низкотемпературной адсорбции-десорбции

азота, просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения и вибрационной магнитометрии. Коллоидные растворы, приготовленные на основе синтезированных нанокристаллов $GdFeO_3$, были исследованы методом протонного магнитного резонанса для измерения времён продольной (T_1) и поперечной (T_2) релаксации протонов воды при 0,47 Тл. Полученные значения продольной (r_1) и поперечной (r_2) релаксивностей были приближённо пересчитаны при 1,5, 3 и 4,7 Тл на основе полустатистического специального метода путём анализа литературных данных для ряда структурно-подобных соединений с указанными значениями релаксивностей при разных частотах.

Результаты. Согласно результатам физико-химического анализа было установлено, что полученные нанокристаллы $GdFeO_3$ обладают суперпарамагнитным поведением и морфологией, близкой к изометрической. Кроме того, ультразвуковая обработка при сосаждении привела к уменьшению среднего размера кристаллитов $GdFeO_3$, полученных после термической обработки, примерно на 19 %, увеличению удельной площади их поверхности по методу Бренауера-Эммета-Теллера (БЭТ) более чем в два раза, снижению степени их агрегации примерно в пять раз, а также к улучшению их магнитных свойств за счёт увеличения фазовой однородности. В соответствии с экспериментальными и прогнозируемыми значениями соотношения поперечной релаксивности к продольной (r_2/r_1) синтезированный образец нанокристаллов $GdFeO_3$, по всей видимости, можно отнести к T_1 -контрастным агентам для МРТ при 0,47 и 1,5 Тл, к T_1 - T_2 -двухмодальным контрастным агентам при 3 Тл и к T_2 -контрастным агентам при 4,7 Тл.

Выводы. Ультразвуковая обработка при сосаждении является перспективным способом получения нанокристаллов $GdFeO_3$ со структурными и магнитными характеристиками, необходимыми для использования этих наночастиц в качестве контрастного агента для МРТ.

Асланов С.Ф., Смирнов А.М.

Золотые наностержни, покрытые оксидом кремния для высококонтрастной флуоресцентной диагностики и гипертермальной терапии

(Научный руководитель – Смирнов А.Н., аспирант)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Золотые наностержни активно исследуются в последние два десятилетия в качестве наноантенн для передачи энергии в биомедицине. Широкие возможности для модификации поверхности, усиления оптического сигнала и конверсии световой энергии в тепловую делают их перспективными кандидатами на роль средств химико-биологического анализа, диагностики и терапии. Тем не менее, попытки создания флуоресцентных меток на их основе упираются в явление тушения эмиссии флуорофора,

взаимодействующего с поверхностью наночастицы, в результате чего они уступают традиционным низкомолекулярным меткам. Результаты моделирования и экспериментальные данные, указывают на то, что тушение флуоресценции зависит от расстояния, на котором расположен флуорофор относительно плазмонного субстрата, причем существуют публикации, в которых утверждается наличие усиления флуоресценции в определенных условиях.

Цель. Целью данной работы является синтез золотых наностержней, модифицированных флуорофором цианином 5.5, с минимальным тушением флуоресценции для использования их в качестве флуоресцентных меток. Задача по получению максимального оптического отклика флуорофора была решена за счет создания оболочки из оксида кремния, который не является гасителем сам по себе, в отличие от бычьего сывороточного альбумина и других полимеров, являющихся популярными модификаторами поверхности золотых наночастиц.

Материалы и методы. Золотые наностержни были синтезированы классическим зародыш-опосредованным методом, модифицированы 3-меркаптопропил триметоксисиланом (МПТМС) и покрыты оксидом оксидом по методу Штобера. Путем изменения параметров синтеза синтеза, были получены геометрически правильные наностержни с пиком плазмонного резонанса 660 нм, близкого с пиком поглощения флуорофора 685 нм. Варьирование толщины оболочки достигалось путем поэтапного добавления тетраэтоксисилана, после чего поверхность оболочки оксида кремния была модифицирована ((3-аминопропил)триметоксисиланом (АПТМС) в качестве ковалентного линкера для конъюгации NHS-активированного эфира цианина 5.5. Все стадии, кроме очистки золотых наностержней от избытка стабилизатора цетилтриметил аммония были проведены в однореакторном режиме. Исследования цитотоксичности и флуоресцентного отклика золотых наностержней *in vitro* были проведены на модельной клеточной линии HeLa.

Результаты. Разработана методика синтеза целевых частиц в однореакторном режиме, т.е. без промежуточных стадий выделения и очистки, получены оболочки разных толщин диапазоном от 8 нм до 19 нм. Выявлено, что значение оптического отклика красителя и толщины оболочки оксида кремния (диапазон толщин оболочек от 8 нм до 19 нм) золотого наностержня не дают четкую зависимость. Установлено, что токсичность меток на основе из наностержней золота ниже, чем для непокрытых наностержней.

Выводы. Наностержни конъюгированными флуорофором можно использовать в качестве флуоресцентных меток, т.к. явление тушения эмиссии флуорофора оказалось минимальным по сравнению с исследованиями на основе сферических наночастиц золота, а токсичность наностержней оказалось меньше, чем у наносфер.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-73-10052, <https://rscf.ru/project/22-73-10052/> (МТТ тестирование с клеточными линиями).

Авторы благодарят Ресурсные центры СПбГУ: «Оптическое и лазерные методы исследования вещества», «Методы анализа состава вещества», «Междисциплинарный центр нанотехнологии» и «Центр молекулярных и клеточных технологий».

Бабурова П.И., Кладько Д.В.

МЯГКИЙ МАГНИТНЫЙ РОБОТ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ БИОПЛЕНОК ИЗ УРЕТРАЛЬНЫХ КАТЕТЕРОВ

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Виноградов В.В.)

Научно-исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Катетер-ассоциированная уретральная инфекция – заболевание, связанное с ношением постоянного уретрального катетера, заселением его колониями бактерий и образованием биопленки, в особенности актуальное для пожилых людей и пациентов стационара. Ежегодно регистрируется более 600000 случаев катетер-ассоциированной уретральной инфекции, 15000 из которых заканчиваются летальным исходом. Основным подходом для профилактики уретральной инфекции является использование антимикробных и антиадгезионных покрытий для катетеров. Главный недостаток такого метода связан с развитием устойчивости бактерий к антибиотикам, также с высокой токсичностью и не селективностью используемых агентов. Следовательно, на данный момент не существует эффективного метода профилактики или ликвидации биопленки из уретрального катетера, кроме травматического и дорогостоящего удаления и замены его на новый каждые несколько дней.

Цель. Цель данной работы – разработка мягкого магнитного робота и определение его эффективности в отношении удаления биопленок из уретральных катетеров.

Материалы и методы. Для создания магнитного робота использовался порошок нанопроволок кобальта, синтезированный сольвотермальным методом, и биосовместимый эластомер Ecoflex. Характеризация частиц была проведена с использованием сканирующей электронной микроскопии, рентгенофазового анализа и SQUID-анализа. Печать темплатов для роботов была реализована с помощью 3D принтера. Характеризация роботов проводилась с использованием разрывной машины и магнитной установки. Моделирование было реализовано с помощью COMSOL Multiphysics 6.0. Для анализа эффективности очистки роботами катетеров от биопленок были использованы штаммы бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, а также катетеры Нелатона 20F.

Результаты. В этой работе мы описали дизайн эволюции роботов, начиная с простой 2D-пластины и заканчивая 3D-октаграмом, чтобы найти наиболее эффективную конструкцию для удаления биопленки. Так, были изготовлены семь дизайнов робота (размер 4,5x15 мм), охарактеризованы и протестированы в присутствии вращающегося

магнитного поля. Перед экспериментальной проверкой предложенной концепции мы использовали мультифизическое моделирование, чтобы спрогнозировать возможность удаления биопленки под действием напряжения сдвига жидкости, возникающего при вращении робота под действием магнитного поля. Магнитные роботы продемонстрировали превосходную эффективность удаления биопленки из катетера Нелатона 20F для штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий. Полная очистка катетера была достигнута роботом-октаграмом (скорость $2,88 \pm 0,6$ мм/с) при частоте 15 Гц и амплитуде 10 мТл, что также согласуется с результатами моделирования.

Выводы. В данной работе мы продемонстрировали мягкого магнитного робота как новый, минимально инвазивный и эффективный подход к удалению биопленки из уретрального катетера *in vitro*.

Баталкина В.В.¹, Сулейманов Ш.К.^{1,2}, Ключерев Т.О.^{1,2}, Ефремов Ю.М.¹

ПРО-ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ ФАГОЦИТОВ БИОМАТЕРИАЛАМИ

(Научный руководитель – к.ф.-м.н Власова И.И.¹)

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Институт Регенеративной Медицины

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Лаборатория клинических смарт-нанотехнологий
Москва, Российская Федерация

Введение. Клетки иммунной системы принимают активное участие во всех стадиях локального воспаления, вызванного имплантацией биоматериалов, и обеспечивают эффективную регенерацию тканей. Нейтрофилы и макрофаги первыми отвечают на патогены или повреждения тканей, и их активность на стадии инициации воспаления во многом определяет дальнейшее заживление раны. Ранее мы показали, что бычий перикард активирует нейтрофилы, что приводит к усилению генерации активных форм кислорода (АФК), которые в свою очередь окисляют скаффолд, и эта редокс-модификация скаффолда, как можно ожидать, будет влиять на дальнейший иммунный ответ. Изучение активации фагоцитов материалами необходимо для создания новых подходов к регуляции процессов регенерации тканей после имплантации биоматериалов.

Цель. Целью данной работы является сравнительное исследование реакции нейтрофилов и макрофагов человека на скаффолды различного происхождения и назначения для оценки их про-воспалительной активности.

Материалы и методы. В ходе исследования было выбрано четыре биоматериала: ДБПГ - децеллюляризованный бычий перикард, сшитый генипином; KOLLAGEN resorb - коллагеновая губка; Bio-Oss - натуральный костный минерал, получаемый из бычьей костной ткани, который имеет структуру аналогичную структуре губчатого вещества кости человека; Гистографт - остеопластический материал на основе октакальциевого фосфата и биологически активных нуклеиновых кислот.

Для исследования была использована кровь здоровых доноров. Активацию нейтрофилов характеризовали с помощью измерения хемилюминесценции цельной крови (ХЛ), которую предварительно инкубировали со скаффолдами в течение определенных промежутков времени. Макрофаги получали культивированием моноцитов, выделенных из крови, в присутствии GM-CSF. Дальнейшую поляризацию M0 макрофагов в про-воспалительное M1 состояние осуществляли с помощью ЛПС+ИФН-гамма. Количество секретируемого макрофагами ФНО-альфа (фактор некроза опухоли) измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Модификацию поверхности ДБПГ изучали с использованием метода атомной силовой микроскопии. Анализ экспериментальных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты. Инкубация крови с ДБПГ и коллагеновой губкой приводила к увеличению амплитуды ХЛ крови, что говорит о повышенной редокс-генерирующей активности нейтрофилов. Эффект зависел от времени: через час инкубации площадь под кривой ХЛ увеличивалась в 1.5-2 раза. Способность биоматериалов активировать нейтрофилы можно расположить в порядке (1 мг материала/100 мкл крови): губка>ДБПГ>Гистографт>Био-Осс. Аналогичный порядок наблюдался в отношении способности материалов усиливать про-воспалительную активность M0 и M1 макрофагов. После инкубации макрофагов с губкой или ДБПГ концентрация про-воспалительного цитокина ФНО-альфа в среде увеличивалась в несколько раз, тогда как Био-Осс вообще не изменял секрецию цитокина клетками. На примере ДБПГ мы показали, что радикалы, продуцируемые активированными M1 макрофагами, способны модифицировать материал – наблюдалось уменьшение жесткости поверхности (модуля Юнга) перикарда на 30%.

Выводы. При работе с биоматериалами необходимо учитывать, что их влияние на активность нейтрофилов и макрофагов отличается, а следовательно, стадии острого иммунного ответа на имплантацию материала будут протекать по-разному. Используемые в нашей работе методы можно применять для изучения про-воспалительной активности различных биоматериалов, что необходимо учитывать в пост-имплантационном периоде. Исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 23-25-00497.

Брусина М.А.¹, Кубарская Л.Г.^{1,2}

ПОИСК ПРОЛЕКАРСТВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЦНС

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Пиотровский Л.Б.)

¹Институт экспериментальной медицины

²ФГБУ Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н.Голикова ФМБА
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Глутаматные рецепторы необходимы для нормального функционирования центральной нервной системы. Однако чрезмерная их активация возбуждающими аминокислотами (например, глутаматом), вызывает повреждение нейронов при многих неврологических расстройствах, начиная от острого гипоксически-ишемического повреждения головного мозга и заканчивая хроническими нейродегенеративными заболеваниями. Наиболее важными из ионотропных рецепторов глутамата являются NMDA рецепторы. Однако, несмотря на это, на сегодняшний день не обеспечен должный уровень лекарственного обеспечения патологий, связанных с нарушением их функций. Поэтому задача поиска новых лигандов NMDA-рецепторов остается актуальной.

На изолированных нейронах гиппокампа было показано, что 1- и 2-алкилзамещённые производные имидазол-4,5-дикарбонической кислоты (ИДК) являются лигандами узнающего сайта NMDA-рецепторов. Однако наличие двух карбоксильных групп в молекуле ИДК затрудняет проникновение данных соединений в ЦНС, поскольку, как известно, гематоэнцефалический барьер практически непроницаем для полярных соединений. Поэтому необходимо создание пролекарств для доставки ИДК в ЦНС.

Цель. Сравнить активность производного ИДК (6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2,3-дикарбонической кислоты) и его пролекарства (N,N'-диметиламида 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2,3-дикарбонической кислоты) на модели NMDA-индуцированных судорог у мышей.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 50 беспородных мышцах-самцах массой 25-30 г. Тестируемые вещества вводили мышам внутрибрюшинно в дозах 15-100 мг/кг за 10 мин до конвульсанта. В качестве конвульсанта внутрибрюшинно вводили раствор NMDA (200 мг/кг (ЕД99)). Контрольной группе вводили только раствор NMDA (200 мг/кг) без препарата. Фиксировали процент возникновения клонико-тонических судорог и летальных исходов (ЛИ), оценивали такие признаки отравления мышей, как стереотипия, тремор головы, «дикий бег», парциальные судороги хвоста. Регистрировали позу Штрауба.

Результаты. На модели NMDA-индуцированных судорог все исследованные производные ИДК в диапазоне доз от 15 до 100 мг/кг проявляли противосудорожную

активность различной степени выраженности. Кислота в дозах 100 и 50 мг/кг достоверно дозозависимо снижала процент животных, у которых развивались клонико-тонические судороги, вызванные введением NMDA в 5 и 2,3 раза соответственно. Диметиламид ИДК также проявлял дозозависимую противосудорожную активность. В дозах 30 и 20 мг/кг он уменьшал процент животных, у которых развивались клонико-тонические судороги, в 2,7 раз, по сравнению с контролем, а в дозе 15 мг/кг в 2 раза. Введение диметиламида ИДК также позволяло достоверно уменьшить процент животных, у которых наблюдался тремор головы и стереотипное поведение.

Выводы. На модели NMDA-индуцированных судорог показано, что перевод 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2,3-дикарбоновой кислоты в форму ее диметиламида позволил сохранить противосудорожную активность исходной кислоты и снизить ЕД₅₀ в 3 раза с 50 до 15 мг/кг. Таким образом, N,N'-диметиламид 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2,3-дикарбоновой кислоты можно рассматривать в качестве пролекарства для соответствующей кислоты.

Работа выполнена по ГЗ FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022-2025.

Василенко Н.М., Аликина Ю.А, Бразовская Е.Ю.

РАЗРАБОТКА СИЛИКАТНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ ДЛЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ АДСОРБЦИИ СОЕДИНЕНИЙ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ

(Научный руководитель – д.х.н. Голубева О.Ю.)

Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова, РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. На сегодняшний день активно развивается медицина и технологии, однако количество смертей от разных заболеваний всё ещё остается довольно высоким. Например, от сепсиса ежегодно умирает порядка 11 миллионов человек, от острого панкреатита- 1,5 миллиона, от пищевых отравлений- около 5 тысяч. Один из эффективных методов лечения в этих и иных случаях- сорбционная очистка крови вне организма. Активированный уголь- наиболее распространенный гемосорбент, однако он имеет существенные недостатки: частичная травматизация клеток крови при контакте с углём, а также удаление физиологически значимых соединений наряду с токсичными. На сегодняшний день глинистые материалы не применяются в гемосорбции даже несмотря на более высокие сорбционные способности. Это связано с тем, что природные алюмосиликаты проявляют активность по отношению к клеткам крови. Алюмосиликаты естественного происхождения имеют различную структуру и состав, а, следовательно, и свойства, которые напрямую зависят от месторождения, где они были добыты. Именно наличие примесей обуславливает гемолитическую активность природных алюмосиликатов. Синтетические структуры не имеют такого недостатка за постоянства состава и строения, а также отсутствия примесных фаз. Таким образом работы по синтезу

новых гемосорбентов остаются актуальными, а синтетические алюмосиликаты могут стать возможным решением при онкологических, иммунных и инфекционных заболеваниях.

Цель. Сравнение сорбционных свойств синтетического слоистого гемосорбента с активированным углем по отношению к белкам-маркерам.

Материалы и методы. Синтетический алюмосиликат- монтмориллонит со структурой сапонита был синтезирован методом гидротермального синтеза из геля при температуре 350°C в течении 4 суток. Для полученного образца были исследованы структура методом рентгенофазового анализа и СЭМ, пористые характеристики методом низкотемпературной адсорбции азота. Для исследуемого образца и для угля были проведены исследования сорбционной активности по отношению к белкам-маркерам (альбумину, окситоцину и иммуноглобулину), электролитам крови (K^+ и Na^+), антибактериальному ферменту лизоциму, а также были определены величины цито- и гемолитической активности. Измерения проводились в условиях, имитирующих жидкость крови в статических условиях при соответствующих концентрациях.

Результаты. Были построены изотермы адсорбции и кинетические кривые для угля и синтетического сапонита по альбумину, окситоцину и иммуноглобулину. Уголь сорбирует порядка 20 мг/г альбумина независимо от времени сорбции, сапонит же сорбирует до 200 мг/г из раствора концентрацией 2,4 г/л. Сорбция углем окситоцина достигает 50 мг/г, для алюмосиликата эта величина составляет 90 мг/г из раствора концентрацией 0,7 ме. Гемолитическая активность синтетического монтмориллонита составляет не более 5,1%, угля- не более 15,7% при концентрации раствора 10 мг/мл. Исследование на цитотоксичность показало выживаемость 95,6% клеток при концентрации 2,5 мг/мл. Сорбция лизоцима составила 90,9 мг/г для сапонита и 3,7 мг/г для угля. Емкость по ионам Na и K равна 137,19 ммоль/л и 3,53 ммоль/л для алюмосиликата соответственно и 134,26 ммоль/л и 3,53 ммоль/л для угля соответственно, что несколько меньше референсных значений.

Выводы. В результате проведенных исследований было определено, что синтетический алюмосиликат со структурой сапонита может быть использован как альтернативный гемосорбент, обладающий более высокими сорбционными характеристиками и селективностью по сравнению с углем, а также характеризующийся низкой токсичностью и активностью по отношению к клеткам крови.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-23-00227, <https://rscf.ru/project/22-23-00227/>.

Волкова М.В., Полянская А.Ю., Фильков Г.И.

АДАПТАЦИЯ МЕТОДИК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КЕРАТИНОЦИТОВ, ФИБРОБЛАСТОВ И МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МОРСКОЙ СВИНКИ

(Научные руководители – к.б.н. Дурьманов М.О.,
к.м.н., доц. Трофименко А.В.)

Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет)
Долгопрудный, Российская Федерация

Введение. Одной из распространенных групп заболеваний являются травмы кожи различной этиологии. В ходе разработки новых методов лечения ранений на основе клеточных продуктов необходимо проведение исследований на животных. Наиболее популярными являются грызуны, но строение кожи и механизмы заживления травм у мышей и крыс отличаются от человека. В качестве альтернативной и адекватной модели *in vivo* могут быть использованы морские свинки. Кожа данных грызунов очень близка по строению к коже человека, а заживление травм происходит аналогичным образом.

Цель. Апробация методик выделения кератиноцитов, фибробластов и мультипотентных мезенхимных стволовых клеток для получения первичных линий клеток морской свинки с целью разработки клеточных продуктов.

Материалы и методы. Для получения кератиноцитов и фибробластов использовали кожу новорожденных детенышей. После удаления волосяного покрова, кожу последовательно инкубировали в растворе диспазы (Corning® Dispase) в течение ночи при 2-8 °С и растворе либеразы (Roche Liberase® DN Research Grade) в течение 1 часа при 37 °С и перемешивании. Затем эпителий извлекали, а супернатант центрифугировали для получения фибробластов. Фибробласты переносили в культуральный флакон с питательной средой. Эпителий подвергали инкубации в 0,25 % трипсине (Gibco®) в течение 1 часа при комнатной температуре и перемешивании. Суспензию фильтровали через клеточное сито и центрифугировали, кератиноциты сразу замораживали в бессывороточной среде VamBanker (GC Lymphotec Inc.). Для получения мезенхимных стволовых клеток жировой ткани или красного костного мозга использовали жировую ткань и бедренные кости соответственно. Жировую ткань инкубировали в растворе либеразы в течение 1 часа при 37 °С и перемешивании, а затем центрифугировали и переносили в культуральный флакон. Красный костный мозг после извлечения сразу помещали в культуральную посуду. Для удаления гемопоэтических клеток проводили ежедневную смену питательной среды в течение 4 дней после выделения клеток. Идентификация полученных первичных линий проводилась по морфологии клеток и экспрессии характерных маркеров (Cytokeratin 5, Vimentin, CD73, CD29, CD45 и CD31) на поверхности методом проточной цитометрии.

Результаты. Выделение кератиноцитов и фибробластов морской свинки отличается от методики получения клеток мыши или крысы последовательностью

обработки кожи растворами ферментов. В случае получения клеточных линий грызунов после инкубации в растворе диспазы возможно отделение эпителия от дермального слоя механическим способом. Затем кератиноциты и фибробласты получают параллельно с помощью трипсина и коллагеназы соответственно. Для отделения эпителия кожи морской свинки требуется дополнительная инкубация в растворе либеразы, которая разрушает дермальный слой.

Выводы. Полученные фибробласты и мезенхимные стволовые клетки обладают высокой жизнеспособностью (более 90 % живых) и экспрессируют на своей поверхности соответствующие маркеры. Они могут быть использованы в разработке клеточных продуктов. Выделенные кератиноциты содержат малую долю базальных кератиноцитов, а также обладают ограниченной способностью к пролиферации. Это связано с тем, что при появлении на свет детеныши морских свинок имеют развитый волосяной покров и хорошо дифференцированный эпидермис с толстым роговым слоем, в отличие от новорожденных мышей, крыс и человека.

Дубовик Н.Д.¹, Литасова Е.В.²

ЭФИРЫ И АМИДЫ ПРОИЗВОДНЫХ L-АРГИНИНА, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Пиотровский Л.Б.)

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

²Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Разработка и синтез новых веществ обладающих антикоагуляционной активностью является важной задачей современных биомедицины и фармакологии. Одной из основных причин смертности и инвалидизации людей во всем мире являются тромбозы артерий и вен. По данным Российской ассоциации флебологов ежегодно в РФ происходит не менее 240 000 случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, до 100000 из которых может осложниться тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА). Более 90% смертельных исходов при ТЭЛА связано с отсутствием лечения вследствие недиагностируемой легочной эмболии. Помимо этого, тромбин в высоких концентрациях может появляться в результате патологических процессов в ЦНС, сопровождающихся воспалением тканей и повреждением ГЭБ. Своевременная адекватная терапия помогает

снизить летальность до 10%. В качестве терапии заболеваний, связанных с тромбозами артерий и вен, используют антикоагулянты. В настоящее время в медицинской практике в качестве антикоагулянтов прямого действия, т.е. инактивирующих непосредственно тромбин, применяются в основном природный ингибитор гепарин и его низкомолекулярные фрагменты. Однако при терапии гепарином возникает большой ряд осложнений, что побуждает исследователей создавать синтетические низкомолекулярные ингибиторы тромбина.

Цель. Разработка и синтез новых потенциальных антикоагулянтов на основе производных аргинина.

Материалы и методы. Одним из известных синтетических антикоагулянтов прямого действия является аргатробан. Проведенный нами конформационный анализ его структуры позволил предположить, что для антикоагуляционного действия необходимо наличие в молекуле гуанидиновой группировки и гидрофобной части. Такими аналогами могут стать $\text{Woc-PhBut-L-Arg-OR}$, где R - эфирные и амидные остатки. Синтез проводили, используя классические методы пептидной химии. На первой стадии защищали аминогруппу 4-амино-3-фенилбутановой кислоты (PhBut) трет-бутилоксикарбонильной (Woc) группой. Второй стадией была активация карбоксильной группы Woc-PhBut п-нитрофениловым эфиром (ONp). В ходе третьей методом активированных эфиров проводили конденсацию Woc-PhBut-ONp и Arg. На четвертой стадии синтеза вводили заместитель R.

Результаты. Синтезирован ряд соединений на основе аминокислоты аргинин. Проведены биологические исследования *in vitro*. Показано, что соединения данного ряда обладают антитромбиновой активностью, причем Woc-PhBut-L-Arg- OCH_3 сопоставим по активности с аргатробаном.

Выводы. Производные аргинина могут представлять интерес в дальнейшей разработке новых антикоагулянтов прямого действия.

Финансирование. ГЗ FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022-2025.

Захаров А.С., Нозадзе Н.Д., Василевский И.Н.

ГИДРОГЕЛИ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БИОИНЖЕНЕРНЫХ ТРУБЧАТЫХ КОНСТРУКЦИЙ

(Научные руководители – к.м.н., доц. Короткова Н.В., д.м.н., доц. Мжаванадзе Н.Д., Калиновский С.И.)

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова
Рязань, Российская Федерация

Введение. В хирургии наблюдается повышение потребности в сосудистых протезах из-за увеличения числа реконструктивных операций на артериальном русле и роста заболеваемости атеросклерозом. Материалы для изготовления сосудистых трансплантатов разнообразны: ПТФЭ, дакрон, полилактиды, полибутилентерефталат, децеллюляризованные матриксы и др. Все они имеют ограниченную биосовместимость, что снижает темпы роста клеток и влечёт за собой тромбируемость трансплантатов. Мы предлагаем использовать гидрогели альгината натрия для создания биоинженерных трубчатых конструкций.

Цель. Охарактеризовать гидрогели альгината натрия и создать на их основе трубчатую конструкцию, заселённую клетками

Материалы и методы. Вязкость гидрогелей оценивали методом Стокса. Модуль упругости изучали на основе изменения высоты гидрогелевых дисков под различным давлением при помощи собранной нами экспериментальной установки. Биодеструкцию гидрогелей оценивали на основе изменения масс предварительно осушенных гидрогелей, инкубируя их при комнатной температуре в физиологическом растворе. Исследование цитосовместимости гелей с культурами эндотелиоцитов пуповинной вены человека (HUVEC) и фибробластов человека (hFb) проводили при помощи МТТ-теста с инкапсуляцией и высаживанием клеток на поверхность гелей. Трубчатую гидрогелевую конструкцию, заселённую клетками, получали при помощи разработанной и запатентованной нами литейной формы (патент №2780293, рег. 21.09.2022). Полученную конструкцию оценивали на проходимость, эластичность при поперечном сжатии, гибкость. Статистический анализ проводили в программе SPSS Statistics 23.

Результаты. Получены гидрогели на основе 4% альгината натрия, 6% желатина и 0-25% глицерина (ALG4-GEL6-GLY0(5,10,15,20)). Выявлено дозозависимое увеличение вязкости неполимеризованных гидрогелей при возрастании концентрации глицерина. Модуль упругости полимеризованных гелей и их стойкость к биодеструкции дозозависимо снижались при увеличении концентрации глицерина (пластифицирующие свойства глицерина). На этом этапе для дальнейших исследований были отобраны гели ALG4-GEL6-GLY0 и ALG4-GEL6-GLY15.

При инкапсуляции клеточной линии hFb исследуемые гидрогели не угнетают метаболическую активность в сравнении с 2D-культурами и «эталонными» гелями ALG2 и ALG2-GEL3. Поверхностный посев HUVEC на гели выявил, что при длительном культивировании метаболическая активность эндотелиоцитов снижается. В совокупности с данными микроскопического анализа выдвинута гипотеза о недостатке адгезивных свойств исследуемых гелей.

Полученная заселённая фибробластами трубчатая конструкция на основе гидрогеля ALG4-GEL6-GLY15 проходима для жидкостей, обладает целостной стенкой (не протекает), полностью восстанавливает просвет при поперечном пережатии и восстанавливает свою форму после сгибания. При микроскопическом наблюдении в

течение 23 дней культивирования выявлены скопления пролиферирующих фибробластов и очаги биодеструкции геля с миграцией в них клеточных элементов. Эти данные подтверждают, что в полученной конструкции сохраняются живые, способные к делению и миграции клетки.

Выводы. Таким образом, гидрогели на основе альгината натрия поддаются изменению своих физических свойств под действием пластификаторов, обладают удовлетворительной цитосовместимостью и удобны в применении за счёт ионной полимеризации. Недостатком таких гелей являются их довольно слабые адгезивные свойства. В случае решения этой проблемы (например, путём химической модификации) альгинатные гидрогели могут стать перспективным материалом для биоинженерии в сосудистой хирургии.

Зиновьев Е.А., Митряйкин Н.С., Апаршев Н.А.,

Рыбакова А.Б., Дженаров Н.Д.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ

КОСТНОГО МОЗГА В ДИФФУЗИОННЫХ КАМЕРАХ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Дворниченко М.В., Марзоль Е.А.)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Томск, Российская Федерация

Введение. Проблема трансплантации костного мозга является низким содержанием стволовых клеток в пунктате донора, потеря клеточного материала при проведении медицинских манипуляций. Метод диффузионной (микрофлюидной) камеры, который широко используется в изучении пролиферативного потенциала и вектора дифференцировки стволовых клеток, может быть реализован в качестве способа доставки МСК костного мозга (КМ).

Цель. Создание экспериментальной модели имплантации КМ в диффузионных камерах.

Материалы и методы. При проведении исследований были соблюдены все правила этики в работе с лабораторными животными (протокол ЦДИ-005/5/02.2022). В исследовании использовались крысы рода Wistar (n =12). Экспериментальные группы разделены в равном количестве на 3 группы: I - имплантация диффузионной камеры на сосудистый пучок без КМ, II - имплантация диффузионной камеры на сосудистый пучок с КМ, III - контроль (ложнооперированные).

Экспериментальным животным под общим ингаляционным наркозом (изофлуран) была произведена имплантация костного мозга в диффузионных камерах (объемом 100
343

мкл). За 15 минут до операции животным внутримышечно вводился атропин в дозировке 0,2 мг/кг. Операционное поле освобождалось от шерстяного покрова, обрабатывалось раствором йода спиртовым. Оперативный доступ выполнялся из разреза в 2-3 см, в глубине паховой складки, внутрь от пульсации бедренной артерии. На сосудисто-нервный пучок плотно фиксировалась диффузионная камера. После манипуляции рана ушивалась лавсановыми нитями 4/0-5/0 с напылением спрея «Алюминий (ВЕТ)». По окончании наблюдения (срок имплантации до 40 дней) животные были подвергнуты эвтаназии методом CO₂ ингаляции.

Приготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике. Для иммуногистохимического окрашивания использовались кроличьи поликлональные антитела VEGF (Anti-VEGFA antibody, ab46154), CD-34 (Anti-CD34 antibody, ab185732). Микроскопия проводилась на световом микроскопе Karl Zeuss Observer D1 (Германия). Морфометрия с оценкой коэффициента васкуляризации была проведена по цифровым изображениям (Zeiss AxioCam ICc5 (Германия)). Статистическую обработку проводили в программе Statistica 10.0, IBM (США). Проверку статистических гипотез на характер распределения признака проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении независимых выборок использовали критерий Краскала-Уоллиса с медианным тестом, для парных сравнений использовали критерий Вилкоксона.

Результаты. После имплантации животные помещались в стандартные условия содержания, питание и питье сразу после манипуляции. В последующие осмотры (2-е, 4-е, 6-е, 10-е и 14-е сутки) постоперационных и постимплантационных осложнений не наблюдалось. В месте имплантации признаков раздражения и травматизации тканей не выявлено. В образцах со стандартным окрашиванием у II группы выявлены участки остеогенеза (волокна грубой соединительной ткани, единичные остеокласты). По данным иммуногистохимического анализа экспрессия VEGF обнаружена во всех экспериментальных группах. Имплантация КМ в диффузионной камере сопровождалась повышением коэффициента васкуляризации по сравнению с группой без КМ.

Выводы. В настоящем исследовании продемонстрировано, что имплантация крысам диффузионных камер с костным мозгом возможна. Камера выполнена из биосовместимого материала и не доставляет животным дискомфорта, отсутствует реакция на материал и форму камер. Полученные результаты позволяют продолжить экспериментальные исследования эффективности имплантации костного мозга в условиях диффузионной камеры. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-25-00346, <http://rscf.ru/project/23-25-0036/>.

Исакова В.А.

НАРУШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ЭПИТЕЛИИ КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МУКОЗИТЕ, ВЫЗВАННОМ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Штиль А.А)

Университет ИТМО
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. На протяжении десятилетий 5-фторурацил (5ФУ) остается важным компонентом режимов химиотерапии рака органов пищеварительного тракта. Мукозит – клинически неблагоприятное частое осложнение 5ФУ, обуславливающее прерывание лечения. Для рационального дизайна протекторов слизистой оболочки кишечника требуются знания о молекулярных особенностях патогенеза 5ФУ-индуцированного мукозита.

Цель. Разработать модель энтеропатии у мышей в ответ на 5ФУ и установить роль изменений микроструктуры кишечника и экспрессии отдельных генов как маркеров лекарственного мукозита.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 12 мышах-самках линии Balb/c (~12 недель, 20-22 г). Мышам группы 1 вводили 0,9% NaCl (контроль), животные групп 2,3 получали 50-100 мг/кг 5ФУ внутрибрюшинно ежедневно на протяжении 1-7 суток. После аутопсии полнослойные участки тонкой и толстой кишки (1 см) помещали в забуференный формалин для гистологического исследования. Соседние участки иссекали для исследования экспрессии генов в полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции. Статистическую обработку результатов проводили с использованием ПО GraphPadPrism 8.

Результаты. Режим 4-суточного введения 80 мг/кг 5ФУ выбран оптимальным, т.к. позволял воспроизводить проявления кишечного мукозита (нарастание слабости, диарея) без токсической летальности. Макроскопически кишечник истончен, тургор тканей снижен. При окраске срезов гематоксилином и эозином установлены признаки выраженной дистрофии слизистой оболочки тонкой и толстой кишки: истончение слоев эпителия, уменьшение толщины и длины ворсин, а также глубины крипт, отсутствие фигур митозов, дискариоз, гибель бокаловидных клеток. В толстой кишке наблюдали кистообразное расширение крипт со светлым секретом. В отдельных участках виден эпителиальный пласт, прикрывающий выход секрета из крипт. По мере накопления секрета бокаловидные клетки уплощаются, возникает их атрофия от давления накапливаемого секрета. Эти изменения позволяет предположить нарушение транспорта муцина. Молекулярный анализ установил повышение экспрессии генов *Fcgbp*, *Sult1A1* и *Zg16* в различные промежутки времени после введения 5ФУ. Напротив, мРНК *Fabp1* уменьшилась по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Разработанная модель экспериментального мукозита кишечника при введении 5ФУ позволяет воспроизводить клинические признаки этого осложнения.

Энтеропатия сопровождается выраженной острой дистрофией эпителия тонкого и толстого отделов кишечника с признаками многочисленных тканевых нарушений. Экспрессия генов *Fcgbp*, *Sult1A1* и *Zg16* в кишечнике нарастала в интервале 24-72 ч после введения. Продукт гена *Sult1A1* регулирует детоксикацию ксенобиотиков. Повышение экспрессии *Zg16* способствует защите кишечного эпителия от проникновения микрофлоры – фактора, утяжеляющего мукозит. Белок, кодируемый геном *Fcgbp*, продуцируется бокаловидными клетками как механизм тканевой защиты. Гиперэкспрессия *Fabp1* подтверждает выраженность повреждения энтероцитов. Таким образом, кишечный мукозит в ответ на 5ФУ – сложный феномен: дифференциальная регуляция генов тканевой защиты и реализации повреждений составляет молекулярную основу патогенеза этого процесса. Отдельные механизмы могут быть мишенями терапевтических воздействий, направленных на ограничение побочных эффектов противоопухолевых препаратов.

Калинкина В.А.^{1,2}, Калягин А.А.¹

БОР(III)ДИПИРРОМЕТЕНОВЫЕ ЛЮМИНОФОРЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАНОСТИКИ И МИЦЕЛЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ ИХ ДОСТАВКИ ДЛЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(Научный руководитель – к.х.н., Л.А. Антина.)

¹ Институт химии растворов российской академии наук им. Крестова Г.А.

² Ивановский государственный химико-технологический институт
Иваново, Российская Федерация

Введение. Рост числа онкологических заболеваний вызывает острую необходимость разработки новых способов их ранней диагностики для эффективного лечения. В этой связи особое внимание вызывают тераностические препараты, которые являются одновременно и средством ранней диагностики, и терапевтическим агентом. Биосовместимые органические люминофоры на основе семейства бор(III)дипиррометенатов (BODIPY) наделены свойствами бифункциональных тераностиков, что дает им преимущества в сравнении с уже используемыми фотосенсибилизаторами (ФС) на основе порфиринов и их производных. Целенаправленный дизайн молекулярной структуры BODIPY люминофоров позволяет достичь оптимального сочетания интенсивностей флуоресценции и фосфоресценции, необходимых для флуоресцентной диагностики (ФД) и терапии (ФДТ) раковых заболеваний за счет генерации активных форм кислорода. Основная проблема успешного перехода к практическому применению связана с высокой гидрофобностью BODIPY люминофоров. Для ее решения предложено инкапсулировать люминофоры в наноразмерные мицеллы на основе биосовместимого амфифильного блок-сополимера Pluronic® F127.

Цель. Синтез нового тераностика на основе димерного bis(BODIPY) люминофора, анализ эффективности флуоресценции и генерации синглетного кислорода в различных средах, подбор методики инкапсулирования в мицеллы Pluoronic® F127, изучение спектральных характеристик мицеллярных систем в фосфатном буфере (pH=7.4).

Материалы и методы. Идентификация синтезированного красителя выполнена методами ЯМР ¹H и масс-спектрометрии. Изучение хромофорных и флуоресцентных свойств bis(BODIPY) в органических растворителях и в составе мицелл Pluoronic® F127 в водных буферных средах изучены методами абсорбционной и флуоресцентной спектроскопии.

Результаты. Впервые проведен сравнительный анализ интенсивности флуоресценции и генерации ¹O₂ димерным bis(BODIPY) с метиленовым мостиком по 4.4'-позициям внутренних пирролов BODIPY доменов в органических и водно-мицеллярных буферных средах. В неполярных средах квантовый выход флуоресценции составляет 60 - 80%, при этом эффективность генерации ¹O₂ достигает 20 - 47%. В полярных электроно- и протондорных растворителях наблюдается полное тушение как флуоресценции, так и фосфоресценции. Bis(BODIPY) краситель был инкапсулирован в мицеллы Pluoronic® F127 методом «тонких пленок». Эффективность солюбилизации составила более 70%. Пленки из мицелл Pluoronic® F127 с инкапсулированным люминофором сохраняют свою стабильность в течение длительного времени хранения и хорошо растворяются как в воде, так и в фосфатном буфере с pH 7.4. В буферном растворе в составе мицелл Pluoronic® люминофор сохраняет интенсивные хромофорные свойства, обладает достаточно высокой эффективностью флуоресценции (30%) и способен генерировать синглетный кислород. Размер полученных мицелл bis(BODIPY)-Pluoronic® F127 зависит от количества загруженного красителя и изменяется от 60 до нескольких сотен нанометров.

Выводы. Синтезирован новый тераностик – bis(BODIPY) люминофор с удачным сочетанием показателей флуоресценции и генерации синглетного кислорода и его водорастворимая транспортная форма в виде наноразмерных мицеллярных систем на основе Pluoronic® F127, рекомендуемые для дальнейших исследований in-vitro в качестве тераностического агента и препарата для диагностики и лечения онкологических заболеваний.

«Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00206, <https://rscf.ru/project/23-23-00206/>»

Ким П.В., Кладько Д.В.

ПРЕДСКАЗАНИЕ МАГНИТНЫХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Виноградов В.В.)

Национальный исследовательский университет ИТМО

Введение. Применение магнитных наночастиц показывает перспективные результаты для диагностики методом магнитной-резонансной томографии (МРТ) и лечения методом гипертермии ряда онкологических заболеваний. Получение частиц с требуемым значением рассеивания электромагнитной энергии в тепловую (SAR) для терапии методом гипертермии или с определенным отношением τ_2/τ_1 релаксаций для получения МРТ снимков высокого разрешения является эмпирической задачей оптимизации экспериментальных параметров. Это требует большого числа ресурсов и имеет низкую эффективность и является одним из факторов, ограничивающих использование наночастиц в медицине. Методы машинного обучения (МО) лишены недостатков экспериментального подхода и уже используются для решения задач регрессии в материаловедении. Алгоритмы МО могут быть использованы для предсказания значений SAR или τ_1 и τ_2 релаксаций.

Цель. Создание регрессионных моделей МО для предсказания значений SAR, τ_1 и τ_2 релаксаций магнитных наночастиц.

Материалы и методы. В работе был использован язык программирования Python. Используемые библиотеки: numpy, matplotlib и pandas для обработки и визуализации данных, scikit-learn для построения моделей МО, optuna для оптимизации гиперпараметров, shar для построения SHAP-диаграмм.

Вручную из статей была собрана база данных, содержащая 1071 образец. Значения дескрипторов нормированы, от значений целевого параметра был взят десятичный алгоритм. Для обучения алгоритмов МО использовалось 80% данных, для тестирования – 20%. Для оценки моделей МО использовалась кросс-валидация с разбиением на 10 секций. Правильность результатов оценивалась с помощью коэффициента детерминации (R^2) и среднеквадратичной ошибки (RMSE).

Результаты. При формировании базы данных в качестве исходных параметров были выбраны состав ядра и покрытия, размер, форма наночастицы; магнитные параметры (коэрцитивность, намагниченность насыщения, остаточная намагниченность) и условия эксперимента (амплитуда, частота и индукция поля). На основании исходных параметров были получены производные от них дескрипторы, используемые в качестве моделей машинного обучения.

После проведения оптимизации гиперпараметров, наиболее эффективным алгоритмом для предсказания значения SAR оказался LGBMRegressor, имеющий $R^2 = 0.86$ и $RMSE = 0.27$ на кросс-валидации, $R^2 = 0.86$ и $RMSE = 0.26$ на тестовой выборке. Для предсказания τ_1 и τ_2 после оптимизации гиперпараметров наилучший результат показал алгоритм ExtraTreesRegressor с показателями $R^2 = 0.72$, $RMSE = 0.31$ и $R^2 = 0.63$, $RMSE = 0.29$ для кросс-валидации для τ_1 и τ_2 соответственно; $R^2 = 0.75$, $RMSE = 0.30$ и $R^2 = 0.79$, $RMSE = 0.21$ на тестовой выборке соответственно для τ_1 и τ_2 .

Влияние дескрипторов на предсказываемое моделью МО значение было исследовано с помощью построения SHAP-диаграмм. Анализ показал зависимости предсказываемого значения от экспериментальных факторов, наблюдаемые в реальных экспериментах, что указывает на интерпретируемость модели.

Выводы. Показано, что для предсказания значения SAR наилучшей моделью МО является LGBMRegressor, а для τ_1 и τ_2 релаксаций – ExtraTreesRegressor. Полученные интерпретируемые модели МО с высокой точностью предсказывают значения SAR, τ_1 и τ_2 релаксаций магнитных наночастиц, что может быть использовано исследователями для эффективного поиска частиц с требуемыми биомедицинскими свойствами.

Козлова Л.А.¹, Пономарёва А.Н.¹, Юдинцева Н.М.²

РАЗРАБОТКА БИОАКТИВНОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ТИТАНА, СЕРЕБРА И ГИДРОКСИАПАТИТА, ПЕРСПЕКТИВНОГО ДЛЯ КОСТНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

(Научный руководитель – к.х.н., доц. Земцова Е.Г.)

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Институт цитологии Российской академии наук
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Увеличение средней продолжительности жизни, а также быстрый прогресс в современной хирургии требуют разработки нового поколения клинически значимых металлических биоматериалов (имплантатов) с ускоренным приживлением (улучшенными биоактивными и биосовместимыми свойствами). Приживление имплантатов большей частью зависит не от свойств объёмного материала, а от свойств поверхности и наличия биоактивных покрытий.

Цель. В данной работе исследовалась возможность создания композитных покрытий, обладающих двухуровневой иерархией рельефа поверхности на микро- и наноуровне с биоактивными и бактерицидными свойствами, которые перспективны для костной имплантации.

Материалы и методы. В данной работе в качестве подложки использовался полированный титан ВТ 1-0. При нанесении покрытия диоксида титана методом dip-coating применялась золь-гель технология; методом электрохимического темплатного синтеза были получены покрытия серебра и гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Покрытия исследовались методами рентгенофазового анализа и сканирующей электронной микроскопии. *In vitro* анализ цитологического отклика проводился с использованием остеобластоподобной клеточной линии MG-63.

Результаты. В результате работы был разработан комплексный подход к получению композитного покрытия на основе диоксида титана на титановой подложке,

имеющей двухуровневую иерархию рельефа поверхности за счет наличия макроперфораций и нанопор. Разработана методика электрохимического темплатного синтеза композита $\text{TiO}_2/\text{Ag}/\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и подобраны наилучшие условия для осаждения фазы гидроксиапатита на поверхности.

Также было показано, что применяемый комбинированный подход к получению покрытий на основе золь-гель технологии и метода электрохимического осаждения не является цитотоксичным для остеобластоподобных клеток. В серии экспериментов *in vitro* мы показали, что полученное покрытие значительно усиливает дифференцировку остеобластов в остеогенном направлении и способствует улучшенному приживлению имплантата к кости. В результате исследования образцов на антибактериальную активность было подтверждено наличие антибактериальных свойств образцов, содержащих серебряные структуры островкового типа (микронная шероховатость).

Были исследованы механические свойства образцов титана с покрытием $\text{TiO}_2/\text{Ag}/\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. У титана с покрытием среднее значение микротвёрдости по сравнению с исходным титаном без покрытия выросло на 15%. Наблюдаемый прирост микротвёрдости исследуемого образца, происходит за счёт островкового типа покрытия. Если рассматривать прочностные характеристики образцов титана с покрытиями на поверхности, то они не отличались от поведения образцов титана без покрытий.

Выводы. Разрабатываемое нами покрытие перспективно для получения имплантатов, используемых в стоматологии, реконструктивной хирургии. Покрытие ускоряет процесс дифференцировки остеобластов и направлено на улучшение фиксации имплантата в кости и сокращению периода приживления. Слой антибактериального агента серебра препятствует развитию инфекции и, как следствие, отторжению имплантата.

Выражаем благодарность Научному парку СПбГУ, РЦ «Инновационные технологии композитных материалов» за предоставленное оборудование.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, соглашение № 22-21-00573.

Козлова Л.А.¹, Назаров Д.В.^{1,2}, Рогачева Е.В.³,

Юдинцева Н.М.⁴

СИНТЕЗ ОКСИДНЫХ НАНОПОКРЫТИЙ ДЛЯ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ТИТАНА И ЕГО СПЛАВОВ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО НАСЛАИВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ БИМЕДИЦИНСКИХ СВОЙСТВ

(Научный руководитель – к.х.н., доц. Земцова Е.Г.)

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

Введение. В настоящее время в области разработки материалов для медицинских имплантов одной из важных проблем является ускорение и надежность их приживления. Для решения данной проблемы необходимо проводить модифицирование химического состава поверхности импланта. В качестве покрытия для титановых имплантов может быть использован наноразмерный TiO_2 , так как он не токсичен, обладает высокой биосовместимостью и устойчивостью к биокоррозии. Также материалом для биосовместимых покрытий может выступать наноразмерный ZnO , обладающий высокой антибактериальной активностью в отношении многих патогенных штаммов. В связи с этим комбинация наноразмерных структур на основе оксидов титана и цинка является перспективной в качестве биосовместимого антибактериального покрытия.

Цель. Синтез наноразмерных оксидных покрытий на поверхности кремния, титана и сплава нитинола (Ti-Ni), а также исследование их физико-химических, антибактериальных свойств и цитологического отклика *in vitro*.

Материалы и методы. Тонкие оксидные пленки TiO_2 , ZnO , а также смешанных оксидов-наноламинатов синтезировали методом молекулярного наслаивания (МН). В качестве исходных реагентов использовались TiCl_4 , $\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ и деионизованная вода. Физико-химические характеристики покрытий исследовались методами рентгенофазового анализа, эллипсометрии, сканирующей электронной микроскопии, энергодисперсионной и фотоэлектронной рентгеновской спектроскопии. Скорость биокоррозии оценивалась по данным потенциодинамических кривых и импедансной спектроскопии, измеренных в растворе Рингера. Для анализа антибактериальных свойств использовали штаммы *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, являющиеся наиболее распространенными и опасными внутрибольничными патогенами. *In vitro* анализ цитологического отклика проводился с использованием мезенхимальных стволовых и остеобластоподобных клеток остеосаркомы человека (MG-63).

Результаты. Была показана возможность регулирования состава, морфологии и структуры нанопокровов толщиной (10-50 нм) путем варьирования условий синтеза. Полученные покрытия снижают ток биокоррозии в несколько раз. Покрытия ZnO и наноламната (Zn-Ti-O) проявляют высокую антибактериальную активность в отношении всех исследуемых антибиотикорезистентных штаммов, а покрытие TiO_2 эффективно только против *S. aureus*. *In vitro* анализ продемонстрировал отсутствие цитотоксичности полученных нанопокровов, а также стимулирующее влияние на дифференцировку мезенхимальных клеток в остеогенном направлении.

Выводы. Нанопленки оксида титана, оксида цинка, а также наноламинаты Zn-Ti-O , синтезированные методом МН, имеют широкие перспективы применения в качестве

биосовместимых покрытий для медицинских имплантатов с антибактериальным действием по отношению к антибиотикорезистентным штаммам.

Исследования по нанесению покрытий на поверхности нитинола выполнены при финансовой поддержке стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (Проект СП-1934.2021.4).

Исследования проводились с использованием оборудования ресурсного центра “Инновационные технологии композитных наноматериалов” Научного Парка СПбГУ.

Кропачева П.П.¹, Брусина М.А.^{1,2}

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-КАРБОКСАМИДОВ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Пиотровский Л.Б.)

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

²Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Несмотря на то, что NMDA-рецепторы являются важнейшими рецепторами глутаматергической системы, проблема мягкого регулирования их функционирования не решена. Все используемые в клинической практике препараты обладают существенными побочными эффектами. Именно поэтому поиск новых лигандов NMDA-рецепторов остается актуальной задачей.

Новые лиганды узнающего сайта NMDA-рецепторов обнаружены среди 1- и 2-алкилзамещённых производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (4,5-ИДК), что подтверждено рядом *in vitro* и *in vivo* исследований. Однако наличие двух карбоксильных групп в молекуле 4,5-ИДК затрудняет проникновение данных соединений в ЦНС, поскольку, как известно, гематоэнцефалический барьер практически непроницаем для полярных соединений. Поэтому для увеличения проникновения соединений данного класса в ЦНС необходимо создание их пролекарств.

Согласно проведённым ранее исследованиям, наибольший интерес среди производных 4,5-ИДК представляют 1,2-диалкил-4,5-ИДК.

Цель. Разработать метод получения 1,2-диалкилимидазол-4,5-карбоксамидов – пролекарств для доставки производных 4,5-ИДК в ЦНС.

Материалы и методы. Получение 1,2-диалкилкарбоксамидов проведено двумя разными путями. Согласно первой схеме синтеза 2-замещённый бензимидазол алкилируют алкилгалогенидом в ДМФА. Полученный 1,2-диалкилбензимидазол окисляют пероксидом водорода в концентрированной серной кислоте с получением 1,2-диалкил-4,5-

ИДК. Следующая стадия заключается в получении хлорангидрида соответствующей кислоты, который затем переводят в диметиловый эфир реакцией с метанолом в среде тетрахлорметана. Полученный диметиловый эфир 1,2-диалкил-4,5-ИДК на последней стадии переводится в N,N'-диметиламид обработкой раствором метиламина.

Вторая схема синтеза отличается тем, что заместитель в положение 1 вводят не на стадии получения бензимидазола, а на последней стадии алкилированием N,N'-диметиламида 2-алкил-4,5-ИДК. Согласно второй схеме синтеза на первой стадии 2-замещенный бензимидазол окисляют пероксидом водорода в среде концентрированной серной кислоты с получением 2-алкил-4,5-ИДК. Полученная дикислота далее подвергается этерификации метанолом в присутствии тионилхлорида. Диметиловый эфир 2-замещенной 4,5-ИДК затем переводится в N,N'-диметиламид обработкой раствором метиламина. На последней стадии N,N'-диметиламид 2-алкил-4,5-ИДК алкилируют алкилгалогенидом в среде метилата натрия с образованием целевого N,N'-диметиламида 1,2-диалкил-4,5-ИДК.

Результаты. Процесс синтеза 1,2-дизамещенных имидазол-4,5-карбоксамидов является многостадийным, и выбор оптимального пути получения во многом определяется размером радикалов. Основной лимитирующей стадией процесса является стадия получения диэфиров 1,2-диалкил-4,5-ИДК. На этой стадии в качестве побочного продукта возможно образование смеси моно-эфиров 1,2-диалкил-4,5-ИДК. Согласно схеме синтеза 2 основной лимитирующей стадией процесса является алкилирование N,N'-диметиламидами 2-алкил-4,5-ИДК.

Выводы. 1,2-Дизамещенные имидазол-4,5-карбоксамиды могут быть получены двумя независимыми путями. Выбор оптимального пути и условий получения N,N'-диметиламидами 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК зависит от размера радикалов.

Работа выполнена по госзаданию FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022-2025.

Кузнецова В.А.^{1,2}, Федоренко Н.Ю.¹

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ЖИДКОФАЗНОГО СИНТЕЗА И ОБРАБОТКИ ОСАДКОВ НА СВОЙСТВА ПОРОШКОВ И КЕРАМИКИ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ $ZrO_2-CaO-MgO$

(Научный руководитель – ст.науч.сотр. Белоусова О.Л.)

¹Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время керамика на основе диоксида циркония (ZrO_2) является одним из наиболее востребованных материалов, в том числе и в медицине.

Актуальным вопросом для современной науки остается влияние природы и количества легирующих добавок, стабилизирующих модификации диоксида циркония и придающих материалу необходимые свойства, а также методов получения и условий синтеза ксерогелей и порошков на конечные свойства керамики.

Наиболее простым и распространенным способом стабилизации определенной модификации ZrO_2 является введение стабилизирующей добавки при синтезе материала. Стабилизация происходит за счет деформации решетки и создания в ней необходимого количества кислородных вакансий, которые увеличивают дефектность анионной подсистемы, способствуя сохранению устойчивости высокотемпературных фаз при низких температурах.

Снижение размеров частиц порошка способствует снижению температуры спекания и значительно интенсифицирует процесс. Среди химических методов, позволяющих получать нанодисперсные порошки на основе ZrO_2 , наиболее эффективными являются жидкофазные методы синтеза: золь-гель, совместное осаждение.

Цель. являлся синтез порошков состава 81 мол. % ZrO_2 – 4.5 мол. % CaO – 4.5 мол. % MgO, получение керамики из них, исследование свойств полученных материалов.

Материалы и методы. Синтез ксерогелей методом совместного осаждения гидроксидов из разбавленных растворов азотнокислых солей циркония, кальция, магния марки «чда» водным раствором аммиака марки «чда». Отфильтрованные осадки подвергали механоактивации, УЗ-, крио- и низкотемпературной ($-25\text{ }^\circ\text{C}$) обработкам, сушили при $110\text{ }^\circ\text{C}$ (2 ч) и обжигали при $600\text{ }^\circ\text{C}$ (1 ч) в муфельной печи на воздухе. Полученные порошки формовали методом одноосного сухого прессования и спекали при температуре $1600\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часа на воздухе.

Полученные в работе материалы были исследованы следующими методами: тепловой десорбции азота, динамического и электрофоретического рассеяния света, сканирующей электронной микроскопии, рентгенофазового анализа. Значения открытой пористости, кажущейся плотности и линейной усадки спеченной керамики определяли в соответствии с ГОСТ. Изучение методом гониометрии характера смачиваемости поверхности материала и его биоинертности осуществляли с помощью SBF-раствора, имитирующего по составу плазму крови человека, и физиологического раствора.

Результаты. Установлено, что в случае составов ZrO_2 –CaO–MgO ксерогели с наибольшей площадью удельной поверхности могут быть получены при применении низкотемпературной- и криообработки осадков, а также при механообработке ксерогеля.

Рентгенофазовый анализ показал, что во всех порошках при $600\text{ }^\circ\text{C}$ основной фазой является t' - ZrO_2 вне зависимости от метода обработки осадка. При $1600\text{ }^\circ\text{C}$ помимо c - ZrO_2 в керамических образцах увеличивается количество моноклинной фазы m - ZrO_2 .

Керамические образцы из порошков, имеющих в предыстории заморозку осадков при -25°C , обладают значениями кажущейся плотности меньшими, а открытой пористости и водопоглощения большими, чем образцы, где была использована криообработка.

Наиболее плотнопеченная керамика была получена методом параллельного осаждения компонентов системы с последующей механообработкой осадка.

В экспериментах *in vitro* установлена биоинертность и устойчивость керамики в живом организме при эксплуатации конструкций. Хорошая смачиваемость поверхности керамики позволяет говорить о хорошей адгезии клеток к ней, что свидетельствует о ее биосовместимости с организмом человека.

Выводы. Используемые в работе методы и подходы позволили получить керамические материалы, перспективные для применения в медицинских целях.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИХС РАН 0081-2022-0006.

Кукалия О. Н.¹, Юрьев Г.О.^{1,2}, Шаройко В. В.¹

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА СВЯЗЫВАНИЯ АДДУКТА ФУЛЛЕРЕНА C_{60} С L-АРГИНИНОМ С СЫВОРОТОЧНЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ АЛЬБУМИНОМ

(научный руководитель — д.х.н., Семенов К. Н.)

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова,

² Национальный медицинский исследовательский центр им. А.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений современной науки является химия углеродных наноструктур – фуллеренов и их производных. Это связано с тем, что лёгкие фуллерены имеют большой потенциал применения в разнообразных областях науки и техники. Водорастворимые производные лёгких фуллеренов обладают уникальными физико-химическими свойствами и биологической активностью и поэтому могут найти применение в качестве противораковых, противовирусных, нейропротекторных препаратов, применяться как антибактериальные и антиоксидантные агенты.

Цель. Целью работы является изучение эстеразной активности и связывания с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином ($\text{C}_{60}\text{-Arg}$, $\text{C}_{60}(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2)_8\text{H}_8$).

Материалы и методы. Изучение связывания производного $\text{C}_{60}\text{-Arg}$ с ЧСА проводилось с использованием спектрофлуориметра BioRadxMark (Россия). Регистрация спектров эмиссии осуществлялась в диапазоне длин волн 310 – 450 нм, длина волны возбуждения составляла 290 нм. Для оценки влияния $\text{C}_{60}\text{-Arg}$ на эстеразную активность ЧСА использовался п-нитрофенилацетат (п-НФА) в этаноле.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что C_{60} -Arg связывается с ЧСА ($K_{св} = 1.76 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1}$) в субдоменах ПА (сайт связывания варфарина) и ППА (сайт связывания ибупрофена). Расчет термодинамических функций процесса взаимодействия C_{60} -Arg с ЧСА указывают на то, что связывание осуществляется за счёт образования водородных связей ЧСА с аминокислотными остатками C_{60} -Arg. Полученные значения констант скорости реакции гидролиза *n*-НФА в отсутствие и присутствии C_{60} -Arg показали, что аддукт практически не влияет на эстеразную активность ЧСА.

Выводы. Полученная константа связывания указывает на то, что ЧСА способен выполнять транспортные функции в кровотоке. Также показано, что C_{60} -Arg практически не оказывает влияния на эстеразную активность ЧСА.

Кукалия О. Н.¹, Юрьев Г.О.^{1,2}, Семенов К. Н.¹

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АДДУКТА ФУЛЛЕРЕНА C_{60} С L-АРГИНИНОМ

(научный руководитель — д.б.н., Шаройко В. В.)

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова,

² Национальный медицинский исследовательский центр им. А.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время большой интерес представляет применение водорастворимых аддуктов фуллеренов в биологии и медицине, в частности, аддуктов фуллеренов с аминокислотами, так как такие вещества являются водорастворимыми, в отличие от индивидуальных фуллеренов. Данные аддукты обладают широким спектром биологической активности, а именно: противовирусной, антибактериальной, антиапоптотической, нейропротекторной, противоопухолевой, иммуномодулирующей и мембранотропной. Для оценки возможности биомедицинского применения аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином (C_{60} -Arg, $C_{60}(C_6H_{13}N_4O_2)_8H_8$) требуется комплексное физико-химическое исследование.

Цель. Целью работы является исследование физико-химических свойств водорастворимого аддукта фуллерена C_{60} -Arg.

Материалы и методы. Измерение плотности водных растворов C₆₀-Arg проводилось на плотномере Anton Paar DMA 5000 M; изучение концентрационной зависимости вязкости проводилось с помощью микровязкозиметра Anton Paar LOVIS 2000 M; измерение показателя преломления проводилось с помощью рефрактометра Anton Paar Abbemat Multi-Wavelength WR-MW; изучение концентрационной зависимости электрофоретической подвижности и размеров ассоциатов C₆₀-Arg в водных растворах проводили на анализаторе размера частиц MalvernZetasizer 3000.

Результаты. Изучены физико-химические свойства водных растворов производного C₆₀-Arg, а именно плотность, вязкость, показатель преломления, распределение ассоциатов по размерам и ζ-потенциал.

Выводы. Установлено, что молекулы C₆₀-Arg склонны к агрегации и в зависимости от концентрации раствора образуются ассоциаты первого типа (50 – 70 нм), второго типа (200 – 300 нм), а также третьего типа (5 – 6 мкм). Кроме того, рассчитанные значения ζ-потенциалов свидетельствуют об электрокинетической стабильности водных растворов. С помощью корреляционного уравнения описаны температурные и концентрационные зависимости плотности, вязкости и показателя преломления.

Лавриненко А.К.¹

ДИЗАЙН ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ МЕТОДАМИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Виноградов В.В.)

¹Национальный исследовательский университет ИТМО
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Новый класс «зеленых» растворителей – глубокие эвтектические растворители (ГЭР), имеет большой потенциал для применения в биомедицине. Благодаря присущей им биосовместимости и проводимости ГЭР нашли применение в стабилизации белков, доставке лекарств, модификации наноносителей и биосенсорике. ГЭР представляют собой смесь нескольких веществ, которая при определенном составе плавится при пониженной температуре в отличие от исходных компонентов. Наличие нескольких компонентов позволяет широко варьировать свойства растворителя, однако затрудняет его моделирование классическими физико-химическими методами.

Цель. Разработка модели на основе машинного обучения (МО) для скрининга молекулярных систем в качестве альтернативы классическому экспериментальному методу перебора при проектировании новых глубоких эвтектических растворителей.

Материалы и методы. Для проведения исследования мы собрали уникальную базу данных, содержащую 1648 экспериментальных температур плавления для 237 бинарных ГЭР с различной мольной долей компонентов. Структуры исходных веществ были оптимизированы и использованы для расчета COSMO-файлов с помощью программного обеспечения Gaussian 16 с уровнем теории BP86/TZVP. Для разработки модели МО использовались два типа дескрипторов. Дескрипторы, основанные на модели COSMO-RS, такие как интегрированные сигма-профили и коэффициенты активности при бесконечном разведении, были рассчитаны с помощью программного обеспечения COSMOthermX. Хемоинформатические дескрипторы, основанные на 2D- или 3D-структурах, были сгенерированы пакетом RDKit из SMILES. Разработка моделей МО проводилась с помощью пакета scikit-learn. Собранные данные были разделены случайным образом на обучающий набор (80%) и набор для валидации (20%). Обучающий набор с 5-кратной перекрестной проверкой использовался для выбора дескрипторов и оптимизации гиперпараметров моделей, а набор для валидации использовался для определения точности выбранной модели.

Результаты. В качестве альтернативы экспериментальному методу перебора мы предлагаем реализовать подход МО к прогнозированию температуры плавления ГЭР. Для разработки модели были выбраны такие дескрипторы, как температуры плавления исходных соединений, их мольная доля, коэффициенты активности при бесконечном разведении, характеризующие неидеальную природу растворов ГЭР, интегрированные сигма-профили, характеризующие полярность, электростатические и водородные взаимодействия в смеси, а также параметры, отражающие распределение поверхностного заряда, влияние размера, гибкости и асимметрии структуры на температуру плавления. В качестве перспективных моделей МО были выбраны алгоритмы случайного леса, повышения градиента, k-ближайших соседей, опорных векторов и линейной регрессии. Наибольшая точность наблюдалась для модели опорных векторов, обеспечивающей $R^2 \sim 0,85$ и $RMSE \sim 30-31$ К на данных для валидации. Полученная точность прогнозирования сопоставима с точностью, описанной в литературе для прогнозирования температуры плавления органических молекул и ионных жидкостей.

Выводы. Понижение температуры плавления является одним из широко изучаемых свойств ГЭР. Однако на сегодняшний день существует недостаток понимания взаимосвязи между понижением температуры плавления и взаимодействиями, происходящими в смеси. Анализ дескрипторов, влияющих на точность предложенной модели, выявил наиболее важные параметры, влияющие на понижение температуры плавления в ГЭР. Кроме того, модель МО для прогнозирования температуры плавления позволит значительно ускорить виртуальный скрининг молекулярных систем для дизайна новых ГЭР.

Меньшиков М.А.¹, Брусина М.А.^{1,2}

ОКИСЛЕНИЕ АЛКИЛ-БИС-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Пиотровский Л.Б.)

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

²Институт экспериментальной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Интерес к алкил-бис-имидазол-4,5-дикарбоновым кислотам (бис-4,5-ИДК) обусловлен как возможностями их применения для создания координационных полимеров с выраженными флуоресцентными свойствами, так и перспективой их использования в качестве противовирусных средств.

Однако в настоящее время отсутствует простой метод синтеза, который позволил бы получать бис-4,5-ИДК с широким набором заместителей в положениях 1,1'- и 2,2'-.

Цель. Разработать новый препаративный метод получения алкил-бис-имидазол-4,5-дикарбоновых кислот.

Материалы и методы. Получение бис-4,5-ИДК проводится в три стадии. На первой стадии получают 2-алкилбензимидазолы конденсацией *o*-фенилендиамина с карбоновой кислотой в среде соляной кислоты. Следующая стадия заключается в алкилировании 2-замещенных бензимидазолов алкилдигалогенидами в ацетоне в присутствии йодида натрия в качестве катализатора с образованием алкил-бис-бензимидазолов, которые на третьей стадии окисляют пероксидом водорода в среде концентрированной серной кислоты с образованием целевых алкил-бис-4,5-ИДК.

Результаты. Ранее было показано, что окисление замещенных бензимидазолов пероксидом водорода в среде концентрированной серной кислоты позволяет получать как моно-, так и дизамещенные имидазол-4,5-дикарбоновые кислоты с представительным набором заместителей в положениях 1 и 2. При этом окислительной деструкции подвергалось исключительно бензольное кольцо бензимидазола. Поэтому с целью получения алкил-бис-4,5-ИДК нами было проведено окисление алкил-бис-бензимидазолов пероксидом водорода и показано, что при этом также происходит окисление исключительно бензольных колец бензимидазола, заместители в положении 1,1'- и 2,2'-окислительной деструкции в данных условиях не подвергаются.

Выводы. В результате проделанной работы было показано, что окисление алкил-бис-бензимидазолов пероксидом водорода является новым методом синтеза алкил-бис-имидазол-4,5-дикарбоновых кислот.

Работа выполнена по госзаданию FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022-2025.

Парунова А.Н.^{1,2}, Федоренко Н.Ю.¹

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ОБРАБОТКИ ОСАДКОВ И КСЕРОГЕЛЕЙ НА СВОЙСТВА БИОКЕРАМИКИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ И ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ $t\text{-ZrO}_2$

(Научный руководитель – ст. науч. сотр. Белоусова О.Л.)

¹Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Керамика из тетрагональной модификации диоксида циркония $t\text{-ZrO}_2$ обладает повышенными трещиностойкостью, износо- и коррозионной стойкостью, высокими значениями прочности и твердости, а также биосовместимостью, что позволяет использовать данный материал в эндопротезировании и ортопедической стоматологии.

Для стабилизации диоксида циркония в тетрагональной модификации в данной работе был выбран оксид церия CeO_2 . Для замедления низкотемпературной деградации материала, а также снижения среднего размера частиц использовали добавку оксида алюминия Al_2O_3 .

Цель. Получение ксерогелей, порошков и керамики состава 80 мол. % (88 мол. % $\text{ZrO}_2 + 12$ мол. % CeO_2) + 20 мол. % Al_2O_3 , изучение фазового состава, исследование влияния способа обработки осадков и ксерогелей на физико-химические свойства керамических материалов.

Материалы и методы. Синтез ксерогелей методом совместного осаждения гидроксидов из разбавленных растворов азотнокислых солей циркония, церия и алюминия марки «чда» водным раствором аммиака марки «чда». Отфильтрованные осадки подвергали механоактивации, УЗ-, крио- и низкотемпературной (-25 °С) обработкам, сушили при 110 °С (2 ч) и обжигали при 600 °С (1 ч) в муфельной печи на воздухе. Полученные порошки формовали методом одноосного сухого прессования и спекали при температуре 1600 °С в течение 2 часа на воздухе.

Полученные в работе материалы были исследованы следующими методами: тепловой десорбции азота, динамического и электрофоретического рассеяния света, сканирующей электронной микроскопии, рентгенофазового анализа. Значения открытой пористости, кажущейся плотности и линейной усадки спеченной керамики определяли в соответствии с ГОСТ. Для оценки устойчивости керамики в живом организме и прогнозирования ресурса эксплуатации конструкций при контакте с биологическими жидкостями была проведена оценка ее биоинертности с помощью физиологического и SBF растворов. Для прогнозирования поведения клеток на поверхности керамики было проведено исследование характера смачиваемости поверхности материала SBF-раствором и физиологическим раствором.

Результаты. Установлено, что в системе $\text{ZrO}_2\text{--CeO}_2\text{--Al}_2\text{O}_3$ ксерогели с наибольшей площадью удельной поверхности могут быть получены при применении криообработки, а

также низкотемпературной и ультразвуковой обработки осадка. ОКР (область когерентного рассеяния) частиц порошка $ZrO_2-CeO_2-Al_2O_3$ находится в диапазоне 5 – 8 нм.

Установлено, что механоактивация ксерогелей позволяет получить спеченную керамику с кажущейся плотностью 5,81 г/см³, открытой пористостью 0,30 % и низким водопоглощением 0,05 %, в то время как керамические образцы, в процессе получения которых был использован ультразвук, имеют меньшую кажущуюся плотность (5,68 г/см³) и бóльшую открытую пористость (1,22 %) и водопоглощение (0,21 %).

Выводы. Использование примененных в работе способов обработки осадков и ксерогелей позволяет получить керамику различной плотности и пористости в зависимости от конечного применения. При этом керамический материал является биоинертным по отношению к модельным растворам и обладает высокой степенью лиофильности, что позволяет предполагать прочное сцепление материала имплантата с клетками организма.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИХС РАН 0081-2022-0006.

Порохова Е.Д., Горохова А.В., Насибов Т.Ф.

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ SAUSSUREA CONTROVERSA НА ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК IN SITU

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Хлусов И.А.)

¹Сибирский государственный медицинский университет
Томск, Российская Федерация

Введение. В настоящее время для замещения костных дефектов во многих ситуациях используются металлические имплантаты с кальцийфосфатным (КФ) покрытием, зачастую не обладающие биоактивностью в отношении окружающей костной ткани. В связи с этим, для оптимизации процессов репаративной регенерации актуальна разработка новых лекарственных средств, способствующих остеогенной дифференцировке мезенхимных стволовых клеток (МСК) и образованию костного матрикса в зоне имплантации. Перспективными кандидатами для создания ЛС являются биологически активные вещества (БАВ), выделенные из экстракта *Saussurea controversa*.

Цель. Изучить влияние перорального введения флавоноидов, полисахаридов и хелидоновой кислоты, выделенных из экстракта *Saussurea controversa*, на остеогенную дифференцировку и созревание МСК *in situ*.

Материал и методы. Эксперимент проводили на 30 половозрелых мышах самках линии Balb/c. Животным (n=20) имплантировали подкожно в левую подмышечную область титановые (Ti) подложки с двусторонним микродуговым КФ покрытием и нанесенным столбиком сингенного костного мозга. Костный мозг предварительно получали из бедренных костей 10 мышей и культивировали *in vitro* на Ti подложках в течение 45 минут. Через сутки после имплантации животным соответствующих групп ежедневно (в течение 45 суток) внутривенно вводили воду (В) или водную суспензию полисахаридов (П), флавоноидов (Ф) или хелидоновой кислоты (Хк), выделенных из *Saussurea controversa*, в дозе 10 мг/кг. Таким образом, было сформировано 4 экспериментальные группы по 5 мышей в каждой: 1 – TiКФ+В; 2 – TiКФ+П; 3 – TiКФ+Ф; 4 – TiКФ+Хк. Через 45 суток животных выводили из эксперимента, имплантаты извлекали, с их поверхности снимали тканевые пластинки. На гистологических препаратах тканевых пластинок оценивали клеточно-тканевые реакции и подсчитывали удельный объем (УО) костной, волокнистой соединительной и жировой тканей, а также костного мозга. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Mann-Whitney в программе Statistica 12.0 ($p < 0,05$).

Результаты. У животных всех экспериментальных групп отсутствовали макро- и микроскопические признаки острой воспалительной реакции в зоне имплантации. Тканевые пластинки, формирующиеся из трансплантированного костного мозга, наблюдались на поверхности всех исследуемых имплантатов. Тканевые пластинки включали в себя элементы костной, волокнистой соединительной и жировой тканей, а также костного мозга разной степени зрелости. В группе TiКФ+В костная ткань формировалась на поверхности имплантатов в 100% случаев, однако содержала полости, заполненные костным мозгом (энхондральное окостенение), только в 75% случаев. У животных, получавших БАВ, тканевые пластинки в 100% случаев содержали участки костной ткани и костного мозга. При этом введение каждого из исследуемых БАВ способствовало значимому увеличению УО костной ткани (наибольшему при введении П и Хк) в сравнении со значениями в группе TiКФ+В.

Выводы. Показано усиление остеогенной дифференцировки МСК на поверхности имплантатов при пероральном введении БАВ, выделенных из экстракта *Saussurea controversa*, с образованием костного матрикса путем энхондрального окостенения. Наиболее перспективными для создания ЛС с остеогенными свойствами являются П и Хк, выделенные из *Saussurea controversa*.

*Рабданова Н.П.¹, Димитрова А.О.¹, Хорехоева М.А.¹, Токтохоева Л.Н.¹, Дёмина Е.С.¹,
Долодоев А. С.^{1,2}, Нимаева А. А.³*

СОЗДАНИЕ КОЛЛАГЕН-ЛАМИНИНОВЫХ МАТРИЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНДИЦИОНИРОВАННЫХ СРЕД, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОЧНОГО КАНАТИКА И ЛИЗАТА ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

(Научные руководители – к.б.н. Цыбденова А.П., к.б.н., доц. Абашеев Р.Ю.)

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова»

²ООО «МИП «Байкальский центр биотехнологий»

³ООО «Шэнэскин»

Улан-Удэ, Российская Федерация

Введение. С помощью тканеинженерных подходов и сочетания методик экстрагирования коллагена, создания коллагеновых матриц, культивирования иммортализованных кератиноцитов на коллагеновой подложке с последующей фиксацией и децеллюлированием детергентами получена белковая композиция, состоящая из двух основных компонентов – коллагена и ламинина базальной мембраны. В связи с этим применение альтернативных ксеногенным сывороткам факторов роста для экспансии кератиноцитов представляется актуальным.

Цель. Определение влияния кондиционированных сред, полученных при культивировании мезенхимальных стромальных клеток пупочного канатика с лизатом тромбоцитов человека, на морфофизиологические особенности кератиноцитов линии HaCaT на коллагеновой матрице.

Материалы и методы. Выделение мезенхимальных стромальных клеток осуществляли из вартонова студня пупочного канатика человека ферментативным способом с помощью коллагеназы I типа (ПанЭко, Россия) и эксплантами. Ведение первичных линий мезенхимальных стволовых клеток проводили в среде DMEM/F12 (БиоЛот, Россия) с эмбриональной телячьей сывороткой (HyClone, США) и лизатами тромбоцитов человека (из венозной и пуповинной крови). Криодеструкцию концентратов тромбоцитов осуществляли при -20°C не менее 48 часов. Размороженные и ресуспендированные образцы лизата тромбоцитов центрифугировали при 3000 об./мин. в течении 15 минут и приносили в бессывороточную среду. Выделение раствора коллагена I типа, подбор условий полимеризации раствора коллагена в гелевую матрицу проводили в асептических условиях. Оптимизацию условий культивирования иммортализованных кератиноцитов кожи человека линии HaCaT на коллагеновых матрицах выполняли с применением кондиционированных сред.

Результаты. Показана пролиферативная активность клеток линий HaCaT на коллагеновых подложках с использованием кондиционированных сред мезенхимальных стромальных клеток пупочного канатика, культивированных с 5% лизата тромбоцитов человека вместо фетальной бычьей сыворотки.

Выводы. Кондиционированные среды, полученные при культивировании мезенхимальных стромальных клеток пупочного канатика с использованием лизата тромбоцитов человека, являются альтернативной заменой сывороток ксеногенного

происхождения и активатором, за счет секрета стромальных клеток, пролиферации кератиноцитов.

Реязнова Л.Р.¹, Минасов Т.Б.²

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ПОВЕРХНОСТИ НА ОСТЕОИНТЕГРАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА НАНОСТРУКТУРНОГО ТИТАНА GRADE 4

(Научный руководитель – д.ф.-м.н., проф. Валиев Р.З.)

¹Уфимский университет науки и технологий

²Башкирский государственный медицинский университет
Уфа, Российская Федерация

Введение. В последние годы одной из актуальных тем для исследований в области материаловедения является разработка высокопрочных материалов для медицины, не вызывающих побочных аллергических реакций в тканях организма. Одним из перспективных металлов, в качестве материала имплантатов различного назначения, является технически чистый титан. Он обладает рядом уникальных качеств, например, низкой плотностью и отличными показателями биосовместимости. Однако его прочностные свойства значительно уступают аналогичным показателям титановых сплавов. Известно, что формирование наноструктуры в материале способствует увеличению прочностных показателей в несколько раз. Помимо высокой прочности, для эффективного применения технически чистого титана в качестве материала имплантатов, немаловажное значение имеют свойства поверхности, управлять которыми можно с помощью различных приемов механической обработки, травления и т.д.

Цель. Провести сравнительный анализ поверхности имплантатов из технически чистого титана Grade 4 после различных поверхностных обработок и её влияние на остеointеграционные свойства.

Материалы и методы. Материалом исследований являлся технически чистый титан марки Grade 4, подвергнутый РКУП-Conform с дальнейшим волочением. Образцы для проведения исследований изготавливались из полученных прутков. Изучение свойств поверхности образцов проводили в различных состояниях: 1 – ультрамелкозернистый (УМЗ) после полировки; 2 – УМЗ после химического травления. Для сравнения, исследованиям также подвергали образцы в крупнозернистом (КЗ) состоянии: 3 – КЗ после полировки; 4 – КЗ после химического травления. Полировка образцов проводилась до «зеркального» блеска механическим способом. Химическое травление проводили после полировки в растворе $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}_2$, соотношение реагентов – 7/3, время выдержки – 2 часа. После травления образцы были тщательно промыты в дистиллированной воде и ацетоне, а затем высушены на воздухе. Исследование структуры и свойств поверхности проводили на растровом электронном микроскопе JEOL JSM-6490LV и сканирующем

зондовом микроскопе NT-MDT Integra Prima. Испытания на остеоинтеграционные свойства были проведены на лабораторных крысах методом внедрения имплантатов длиной 10 мм и диаметром 1 мм в бедренную кость сроком на 8 недель. Морфологический анализ тканевых структур на границе кость – имплантат выполнен с помощью растрового электронного микроскопа.

Результаты. УМЗ полированные образцы не имеют дефектов структуры, обладают гладкой поверхностью. После травления поверхность стала рельефной. Образовались ямки с размерами $0,9 \pm 0,2$ мкм. В полированном КЗ образце так же, как и в УМЗ, поверхность гладкая. После травления КЗ образца наблюдается более рельефная поверхность с большими значениями шероховатости, чем в УМЗ образцах. Травление КЗ образцов приводит к появлению ямок как больших ($1,0 \pm 0,1$ мкм), так и малых размеров ($0,6 \pm 0,1$ мкм).

Формирование костной ткани интенсивнее проходило при внедрении имплантатов 2 типа. Наибольшее количество трабекулярной костной ткани на границе кость-имплантат в объеме составило более $71,2 \pm 12,4$ SD у имплантатов 2-ого типа, в то время как у имплантатов остальных типов показатели меньше: для 1-ого типа аналогичный показатель составил менее $62,4 \% \pm 8,3$ SD, для 3 и 4 типа среднее значение $45,8 \pm 6,5$ SD.

Выводы. Проведенные исследования показали, что наноструктурированный титан с обработанной поверхностью методом травления, обеспечивает лучшую остеоинтеграцию имплантатов на границе кость-имплантат, что имеет важное клиническое значение.

Сагинбаев У.Р.

УСТРОЙСТВО ПРОБОПОДГОТОВКИ: НОВОЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Рукавишникова С.А.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Широко распространенным методом в клинической лабораторной диагностике остается иммуноферментный анализ (ИФА). Наиболее часто для ИФА используется сыворотка крови, которую переносят в различных вариантах пробирок, как результат - накопление разнородной лабораторной тары, имеющей разный диаметр, что существенно затрудняет пробоподготовку. Учитывая, что на преаналитический этап приходится свыше 70% ошибок, возникает необходимость оптимизации подготовки пробы.

Цель исследования. Разработать устройство, обладающее способностью для установки лабораторной тары разных типов.

Материалы и методы. Проведен патентный поиск в открытых реестрах Роспатента на предмет наличия прототипа и аналогов. Определено, что наиболее близким по технической сущности является устройство, запатентованное под номером RU 82426.

Результаты. Обнаружено, что к недостаткам прототипа относятся большая площадь незадействованной рабочей поверхности, а также неравномерное заполнение гнезд-отверстий при одновременном применении разнокалиберных пробирок. Данные обстоятельства могут привести к ошибкам в учете переноса биоматериала из пробирок в лунки планшета.

Техническое решение достигнуто тем, что в оригинальном устройстве, во-первых, применена особая конфигурация гнезд, а, во-вторых, использована уникальная структура самих гнезд-отверстий. Так, каждое гнездо, в свою очередь, содержит два глухих ступенчатых сопряженных отверстия, диаметр которых соответствует габаритам различных пробирок. Соосность и откалиброванность уровня дна гнезда позволяет избежать «волнообразности» размещения пробирок, что нивелирует недостаток прототипа.

Концепция устройства была заложена в условиях COVID-19: уровень антител к SARS-CoV-2 на заре пандемии определялся только ручным ИФА, что повысило актуальность проблемы. Разработанное устройство успешно прошло государственную экспертизу, получен патент на изобретение RU 2 781 008.

Выводы. Таким образом, созданное изобретение решает проблему пробоподготовки, связанную с разнородностью пробирок. Техническое решение достигается оригинальным строением заявленного устройства.

Серебряков Е.Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АДДУКТОВ ЛЁГКИХ ФУЛЛЕРЕНОВ С НЕЗАМЕНИМЫМИ АМИНОКИСЛОТАМИ C₇₀-LYS И C₇₀-THR НА ПЛАЗМО- КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ.

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Шаройко В.В.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Кафедра химии твёрдого тела
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Благодаря уникальной структуре и физико-химическим свойствам водорастворимые производные фуллеренов с аминокислотами имеют потенциал применения в различных областях биологии и медицины.

О высоком потенциале фуллеренов для использования в медицине и биологии исследователи заговорили практически с момента их открытия. Например, фуллерены способны защищать нейроны от апоптоза, что позволяет прогнозировать возможность их использования для лечения различных нейродегенеративных заболеваний, таких как склероз и болезнь Паркинсона. Применение водорастворимых соединений фуллеренов невозможно без детального исследования их физико-химических свойств и гемосовместимости.

Цель. Целью работы является изучение гемосовместимости аддуктов лёгких фуллеренов с незаменимыми аминокислотами C70-Lys и C70-Thr. Достижение поставленной цели включает в себя исследование их влияния на плазмо-коагуляционный гемостаз.

Материалы и методы. Влияние аддуктов C70-Lys и C70-Thr на плазмо-коагуляционный гемостаз было изучено при добавлении раствора тестируемого вещества к плазме крови здоровых доноров с использованием набора реактивов для определения АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время) и ПВ (протромбиновое время) (ООО «Технология-Стандарт»). Измерения проводили на коагулометре АПГ2-02-П. Для этого смешивали 50 мкл плазмы и 50 мкл раствора вещества при конечной концентрации 5, 10, 25, 50, 75 и 100 мкМ, инкубировали при 37 °С в течение 60 с и в соответствии с протоколом исследования определяли время образования сгустка на анализаторе в тестах АПТВ и ПВ. Измерения проводились в трех повторностях.

Результаты. Была исследована зависимость АПТВ и ПВ от концентрации аддуктов C70-Lys и C70-Thr. Установлено, что синтезированные аддукты во всем изученном диапазоне концентраций проявляют антикоагулянтные свойства, которые статистически достоверно отличаются от контроля.

Выводы. 1. Была получена зависимость АПТВ и ПВ от концентрации аддуктов C70-Lys и C70-Thr.

2. Изучение плазмо-коагуляционного гемостаза показало наличие антикоагулянтных свойств аддуктов C70-Lys и C70-Thr.

Смирнов А.А., Солдатова Д.А.

РАЗРАБОТКА ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ МЕТОК С УСИЛЕННЫМ ОПТИЧЕСКИМ ОТКЛИКОМ ДЛЯ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ

(Научный руководитель – к.х.н., доц. Соловьева Е.В.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Люминесцентная микроскопия является одним из передовых высокотехнологичных методов обследования живого организма. Существует множество различных флуоресцентных красителей, которые эффективно используются в данном направлении. В настоящее время актуальны разработки флуоресцентных контрастов на основе золотых наночастиц, которые одновременно можно будет использовать и для фотодинамической терапии. В работе представлены системы на основе наночастиц золота, обладающие усиленным оптическим откликом флуоресцентных молекул за счёт явления поверхностного-плазмонного резонанса.

Цель. Целью работы является получение и исследование систем «ядро-оболочка» на основе золотых наночастиц и ионогенных полимеров в качестве агентов для люминесцентной микроскопии, а также выявление условий усиления флуоресценции молекул порфирина, адсорбированных на поверхности полученных систем.

Материалы и методы. Исследуемые золотые наночастицы получены методом лазерной абляции. Затем проведено их последовательное покрытие слоями положительно и отрицательно заряженных полимеров (полидиаллилдиметиламмоний хлорид и полистиролсульфонат натрия, соответственно). Получены системы, отличающиеся количеством слоев нанесенного полимера – от одного до восьми. Характеризация систем «ядро-оболочка» проведена с помощью лазерного анализатора Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd.) с лазером 633 нм, а также спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu). Спектральные исследования выполнены с водорастворимым порфирином (N-метил-4-пиридил)порфирин метил тозилат, который добавлялся к растворам покрытых и непокрытых наночастиц. Для исследуемых систем зарегистрированы спектры флуоресценции и измерен квантовый выход на спектрофлуориметре Fluorolog-3 (Horiba Jobin Yvon), а также определены времена жизни флуоресценции с использованием лазерного комплекса на основе фемтосекундного регенеративного усилителя Astrella (Coherent). Необходимая полоса люминесценции выделялась при помощи монохроматора M266 (Standa), кинетические кривые регистрировались фотоэлектронным умножителем Hamamatsu и цифровым осциллографом DSO 9104A (Agilent Technologies).

Результаты. Характеризация исходных золотых наночастиц показала, что их средний диаметр составляет 20 нм, полидисперсность относительно низкая. Покрытие наночастиц полимерами приводит к перезарядке поверхности, для каждого слоя дзета-потенциал поверхности имеет величину, превышающую порог агрегативной неустойчивости. Спектры флуоресценции показали, что исследуемые молекулы порфирина эффективно адсорбируются на поверхности частиц только с отрицательным зарядом. Для частиц с внешним слоем из положительно заряженного полимера гибридных структур не образуется. Толщина полимерной оболочки золотых наночастиц оказывает существенное влияние на оптический отклик исследуемого порфирина. В случае непокрытых частиц наблюдается сильное тушение флуоресценции для систем с покрытием зарегистрировано усиление флуоресценции. Наибольший коэффициент

усиления флуоресценции составил 16 (относительно свободных молекул порфирина) для наночастиц, покрытых четырьмя слоями полимера.

Выводы. Наиболее перспективными для использования в качестве флуоресцентных контрастов являются системы «ядро-оболочка» на основе золотых наночастиц с четырьмя слоями полимеров.

Усманов Э.И.¹, Резяпова Л.Р.¹, Савина Я.Н.¹, Валиев Р.Р.¹

СВЕРХПРОЧНЫЙ НАНОСТРУКТУРНЫЙ ТИТАН ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

(Научный руководитель – д.ф.-м.н., проф. Валиев Р.З.)

¹Уфимский университет науки и технологий
Уфа, Российская Федерация

Введение. Технически чистый титан является одним из наиболее предпочтительных материалов для изготовления биомедицинских имплантатов за счет его высокой биосовместимости и коррозионной стойкости. В то же время, повышение механических свойств является весьма актуальной задачей для их миниатюризации. Известно, что прочность металлов и сплавов может быть существенно повышена за счет формирования в их объеме наноструктурного состояния, используя методы интенсивной пластической деформации (ИПД).

Цель. Сформировать в технически чистом титане Grade 4 наноструктурное состояние с рекордными механическими свойствами за счет предельного измельчения структуры, используя интенсивную пластическую деформацию кручением (ИПДК) и последующие отжиги.

Материалы и методы. В качестве материала для исследований использовали технически чистый титан Grade 4 с основным легирующим элементом Fe, в количестве 0.5 мас.%.

Наноструктурное состояние получали методом ИПДК на установке «СКРУДЖ-200» при комнатной температуре с удельным сжимающим давлением 6 ГПа и скоростью вращения бойков – 0.2 об/мин.

Термические обработки проводили путем отжигов в печи «Nabertherm» при различных температурных и временных режимах с охлаждением на воздухе.

Исследование структуры полученных образцов выполняли при помощи растрового электронного микроскопа (РЭМ) «JEOL JSM-6490LV» при ускоряющем напряжении 20 кВ, просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ) «JEOL JEM-2100» при

ускоряющем напряжении 200 кВ и дифрактометра «Rigaku Ultima IV» при CuK α излучении.

Оценку микротвердости образцов проводили на микротвердомере «DuraScan-50». На индентор прикладывали нагрузку 100 г., время выдержки составляло 15 секунд.

Механические свойства образцов оценивали путем проведения испытаний на одноосное растяжение на установке Instron 5982 (ЦКП «Нанотех» УУНиТ) при комнатной температуре и скорости деформации 10^{-4} с $^{-1}$.

Результаты. После ИПД обработки титана Grade 4 по режиму ИПДК+отжиг 700°C+ИПДК были достигнуты высокие показатели прочности ($\sigma_b \approx 1340$ МПа) за счет формирования ультрамелкозернистой (УМЗ) структуры со средним размером зерен $d \approx 70$ нм и высокой плотностью дислокаций, которая составила $\rho \approx 1.2 \cdot 10^{15}$ м $^{-2}$, а также значительной объемной долей вторых фаз, включая ω -фазу (суммарная объемная доля вторых фаз $f \approx 40.3$ %). Однако такое состояние имеет низкую пластичность ($\epsilon \approx 0.9$ %). Последующий отжиг при 350 °С в течение 30 мин. позволил снизить уровень внутренних напряжений за счет аннигиляции дефектов кристаллической решетки ($\rho \approx 2.1 \cdot 10^{14}$ м $^{-2}$) и распада ω -фазы, что привело к существенному росту пластичности ($\epsilon \approx 9.5$ %). Одновременно с этим наблюдался и рост прочности ($\sigma_b \approx 1500$ МПа), связанный со вкладом в упрочнение наноразмерных частиц интерметаллида Fe $_2$ Ti и β -фазы ($f \approx 9.7$ %) и возможно зернограницных сегрегаций, с сохранением УМЗ структуры ($d \approx 100$ нм). Таким образом комбинированная обработка по режиму: ИПДК+отжиг 700°C+ИПДК+отжиг 350°C позволила получить наноструктурное состояние с рекордной прочностью ($\sigma_b \approx 1500$ МПа) и значительной пластичностью ($\epsilon \approx 9.5$ %) для технически чистого титана Grade 4.

Выводы. Комбинированная обработка, включающая ИПДК с последующими отжигами, обеспечивает рекордные значения механических свойств у технически чистого титана Grade 4. Таким образом, результаты исследований демонстрируют, что механическими свойствами титана можно управлять путем создания в нем наноструктурного состояния за счет варьирования режимов деформационно-термических обработок. В настоящее время мы разрабатываем технологические процессы обработки титана и его сплавов, которые позволят получить объемные заготовки с необходимым уровнем механических свойств для биомедицинских изделий.

Хитева Т.В.^{1,2}, Сапожников А.Н.³, Зверева М.В.¹

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

АРАБИНОГАЛАКТАН-СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

¹Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

²Иркутский государственный университет

³Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН

Иркутск, Российская Федерация

Введение. Стремительная индустриализация и глобализация наряду с минимальным внедрением культуры осознанного потребления в общество обуславливают увеличение масштабов воздействия негативных факторов окружающей среды, способствуя развитию и омоложению патологических ред-окс обусловленных заболеваний. Инициатором, запускающим патологические механизмы их формирования, являются свободные радикалы (СР), присутствующие как в нормально-функционирующем организме, так и избыточно генерируемые под действием неблагоприятных факторов среды (техногенного и патоген-ассоциированного происхождения). Основным способом нейтрализации СР является использование антиоксидантов, в том числе в наноразмерной форме, в частности наночастиц серебра. Совмещение антимикробных свойств наночастиц серебра ($Ag^0НЧ$) и их антиоксидантной активности (АОА), а также водорастворимости и биосовместимости стабилизирующего их полисахарида арабиногалактана (АГ) позволит разработать современные наноматериалы для борьбы, как с инфекционными агентами, так и для нивелирования последствий избыточной генерации СР в условиях естественного иммунного ответа организма на внедрение патогенов.

Цель. Целью данной работы является синтез и комплексная характеристика состава и строения водорастворимых агрегатно-устойчивых наноконпозитов серебра на основе природной полисахаридной матрицы АГ с последующей оценкой их антиоксидантных свойств.

Материалы и методы. Синтез водорастворимых АГ-стабилизированных $Ag^0НЧ$ осуществляли восстановлением нитрата серебра в водном растворе АГ. Реакцию инициировали добавлением в реакционную среду OH^- до конечного значения рН 10-11 при 60 $С^\circ$ и времени синтеза 10-50 минут в зависимости от содержания Ag, варьирование которого осуществляли изменением соотношения $Ag^+/АГ$ от 0.005 до 0.05. Фазовый анализ наноконпозитов выполнен на основании дифрактограмм характеризующихся наличием интенсивных рефлексов в области 38.1 им, 44.2 нм и 64.3 нм соответствующие (111), (200) и (220) плоскостям кристаллической решетки Ag^0 .

Результаты. Спектрофотометрически установлено, что исходный АГ в интервале концентраций 0.41-5 мг/мл не оказывает ингибирующее действие в отношении свободного катион-радикала АБТС⁺, что позволяет отнести исходный чистый АГ к веществам с низкой АОА. Тогда как наноконпозиты серебра на его основе в интервале концентраций 0.0016-5 мг/мл проявили выраженное антирадикальное действие, достигая 100 % ингибирования АБТС⁺ в объеме анализируемого раствора.

Обнаружено, что увеличение среднего размера $Ag^0НЧ$ с 3.0 нм до 3.5, 4.0 и 5.0 нм сопровождается незначительным повышением количества молей серебра необходимых для достижения 50 % нейтрализации свободных радикалов с 0.05 до 0.15 моль. Учитывая низкое содержание Ag в наноконпозите (0.49-8.31 %), а также итоговое соотношение молей субстрата и СР можно заключить, что выявленные вершины АОА полученных

нанокомпозитов сопоставимы с наиболее известным антиоксидантом – аскорбиновой кислотой.

Выводы. Таким образом нами были синтезированы водорастворимые агрегативно-устойчивые АГ-стабилизированные $Ag^0НЧ$ обладающие выраженной АОА в отношении свободного катион-радикала АБТС⁺.

В экспериментах использовали материалы и оборудование БАЦКП Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Цымбал С.А.¹, Змитриченко Ю.Г.²

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВУХВАЛЕНТНЫХ КАТИОНОВ МЕДИ КАК СРЕДСТВО ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

(научный руководитель – Штиль А.А)

¹Национальный исследовательский университет ИТМО;

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им.Н.Н.Петрова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Химиотерапия опухолевых заболеваний сопряжена с риском формирования лекарственной устойчивости злокачественными клетками. Для эффективной терапии опухолей с подобным фенотипом необходимо подобрать воздействие, способное эффективно преодолевать механизмы устойчивости и приводить к гибели опухолевых клеток. Одним из таких воздействий является кислородный взрыв, к которому клеткам тяжело адаптироваться из-за мультимодальности его действия. В данной работе исследуется механизм цитотоксического воздействия комбинации различных медьсодержащих веществ и восстановителей. Взаимодействие данных соединений приводило к генерации активных форм кислорода (АФК), повреждению плазматической мембраны и быстрой некротизации клеток.

Цель. Исследовать цитотоксические свойства комбинации медьсодержащих соединений и соединений восстановителей на культурах опухолевых клеток человека и *in vivo*.

Материалы и методы. Для экспериментов использовались наночастицы оксида меди, медьорганические комплексы и ацетат меди. Цитотоксичность веществ в отсутствие и присутствии в среде восстановителя оценивалась в резазуриновом и МТТ-тестах для культур опухолевых клеток лейкоза (K562), рака молочной железы (MDA-MB-231), рак кишки (HCT116) и рака яичника (SKOV-3). Изменение проницаемости искусственных мембран оценивалось при помощи системы формирования плоских липидных бислоев и регистрации токов, протекающих через мембрану. Восстановление меди регистрировалось при помощи методов циклической вольтамперии и вращающегося дискового электрода.

Масс-спектрометрия использовалась для выявления продуктов реакции. Проточная цитофлуориметрия использовалась для определения механизма и динамики клеточной гибели, измерения митохондриального потенциала, выявления распределения фаз клеточного цикла. Индукция проапоптотических маркеров осуществлялась методом вестерн блоттинга.

Результаты. Присутствие восстановителей существенно снижало значение IC_{50} для всех протестированных соединений меди. Клеточная гибель при этом развивается стремительно (в течение первых 8-10 часов), чему предшествует индукция окислительного стресса и падение митохондриального потенциала. Проницаемость искусственных мембран нарушалась при воздействии комбинации, что может указывать на схожие процессы и в клеточных экспериментах. Расщепление PARP и каспаз не обнаружено, что говорит о некротическом типе гибели, скорее всего, вызванном повреждением целостности плазматической мембраны. Важно отметить, что используемые в комбинации концентрации веществ являются нетоксичными в отсутствие второго компонента. Изучение электрохимических процессов в бесклеточной системе выявило высокую способность Нацетилцистеина и аскорбата восстанавливать одно- и двухвалентную медь. Эксперименты на животных позволили определить минимальную нетоксичную концентрацию, а также оценить противоопухолевые эффекты на модели асцита с опухолью Эрлиха.

Выводы. Комбинирование медьсодержащих соединений и Нацетилцистеина/аскорбата обладает выраженным цитотоксическим эффектом для опухолевых клеток различного происхождения, включая полирезистентные линии. Механизм воздействия реализуется за счёт генерирования АФК, приводя ко множественным необратимым изменениям целостности клеточной мембраны, что является основной причиной гибели. Комбинация не продемонстрировала высокой противоопухолевой активности в условиях *in vivo*, однако, было обнаружено замедление скорости роста опухоли. Дальнейшее развитие исследования будет направлено на создание фармакологически приемлемых систем и подбора оптимальных методик введения для повышения эффективности комбинации в *in vivo* условиях.

Шарапенков Э.Г., Клавинг А.В., Булкина А.М.

ОМНИФОБНЫЙ ЧИП ДЛЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

(Научный руководитель – к.б.н., Прилепский А.Ю.)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский университет ИТМО»
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Актуальным вопросом в области биомедицинских исследований на сегодняшний день остается увеличение производительности существующих тест-систем, а также их миниатюризация и снижение материальных затрат на проведение экспериментов. Одним из вариантов решения данного вопроса может стать использование специальных чипов с контролируемыми шаблонами смачиваемости, которые получены с применением омнифобных покрытий. Эти покрытия имеют низкое сродство как к полярным, так и неполярным жидкостям, что позволяет работать на них с различными растворителями.

Цель. Целью работы является исследование разработанного омнифобного чипа на предмет биосовместимости, возможности многоразового использования, а также потенциала его применения в различных областях клеточной биологии.

Материалы и методы. В работе использована технология микроструктурирования поверхности (паттернинга) для создания высокопроизводительной платформы (чипа) для культивирования клеточных культур. Чип представляет собой предметное стекло с нанесенным на него омнифобным покрытием и лунками, которое получено с помощью фотолитографии. Для увеличения адгезии клеток к поверхности или, напротив, ее предотвращения, поверхность внутри лунок была покрыта, соответственно, полилизинном либо агарозой. Подобные модификации лучшим образом подходят для выращивания клеток в монослое, а также получения трехмерных клеточных культур. В работе использована иммортализованная клеточная линия миобластов мыши C2C12. Для получения трехмерных культур использован метод висячей капли: после нанесения капель среды с клетками, чип переворачивается. Далее, под действием силы тяжести, в отсутствие взаимодействия с поверхностью, клетки оседают в нижней части капли, что способствует их взаимодействию между собой, образованию межклеточных связей и, в конечном счете, формированию сфероидов. Для того, чтобы варьировать параметры сфероидов, необходимые для решения конкретных задач, был проведен ряд экспериментов. Изучена зависимость параметров роста сфероидов от начальной концентрации клеток в суспензии, размера капли, а также от формы лунки.

Результаты. Получены двумерные культуры клеток линии C2C12 на омнифильных участках чипа и показана возможность использования системы для повторного культивирования. Кроме этого, были получены трехмерные культуры в лунках с разными покрытиями и проведена оценка их влияния на формирование сфероидов.

Выводы. Разработанная система может быть использована для получения сфероидов. Метод является сравнительно простым и позволяет получить одновременно большое количество сфероидов, которые в последующем могут быть использованы для исследовательских целей. Кроме того, возможно применение системы для работы с клеточными культурами в монослое и проведение с ее помощью стандартных цитотоксических тестов.

Шевченко О.В.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОНЬЮГАТ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА Е6 С ЕВРОПИЕМ ДЛЯ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

(Научный руководитель – д.б.н., доцент Плехова Н.Г.)

Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России
Владивосток, Российская Федерация

Введение. В настоящее время метод фотодинамической терапии, комбинированный с воздействием ионизирующего излучения (X-ray photodynamic therapy, X-PDT), находится на ранних этапах развития. Принцип X-PDT заключается в использовании X-лучевого излучения в качестве преобразователя для передачи энергии в оптическую люминесценцию и инициирования сочетания процессов радио- и фотодинамической терапии. Тяжелые химические элементы с высоким зарядом ядра способны усиливать способность X-лучевого излучения к поглощению и применяться в клинической практике для визуализации и терапии.

Цель: исследовать физико-химические параметры, а также биологическую активность при облучении красным светом и тормозным излучением синтезированного нами молекулярного конъюгата (МК) состава полиэтиленмин/Хлорин е6/диэтилентриаминпентауксусная кислота/фолиевая кислота/европий (PEI/e6/DTPA/FA/Eu).

Материалы и методы. Оптические и флуоресцентные параметры МК изучали с помощью спектрофлуориметра Synergy H1 (BioTek, США). Структуру устанавливали на основании изображений, полученных помощью электронного сканирующего микроскопа высокого разрешения Hitachi S 5500 (Япония) с энергодисперсионной приставкой, а также инфракрасной спектроскопии. Облучение красным светом проводили полупроводниковым лазером (ОАО «Свет и жизнь», Россия) с $\lambda=645$ нм и дозой 6 Дж/см². Воздействие тормозным излучением осуществляли с помощью линейного ускорителя электронов TrueBeam (Varian, США) в диапазоне 98,1 – 588,6 монит.ед., энергия фотонов 6 МэВ. Исследование фоточитотоксических свойств проводили методом проточной цитометрии с применением 7- Аминоактиномицина D (Abcam, США).

Результаты. На основании спектра поглощения МК идентифицированы характерные полосы Хлорина е6 в области 403, 504, 660 нм и фолиевой кислоты при 250 и 282 нм. По данным атомно-силовой микроскопии PEI/e6/DTPA/FA/Eu представляет собой аморфное вещество, содержащее в составе углерод, азот, кислород и европий, заданные в процессе синтеза. При воздействии красным светом в течение 20 мин интенсивность флуоресценции PEI/e6/DTPA/FA/Eu в $9,82 \pm 0,49$ раза превышает значения для свободной молекулы Хлорина е6, далее наблюдается снижение значений, вероятно, из-за выгорания флуоресцентного молекулы фотосенсибилизатора. Определено, что оптимальной дозой воздействия тормозного излучения является 2 Гр (196,2 монит. ед.). В этом случае

потенциал молекулярного конъюгата в отношении генерации активных форм кислорода в $2,93 \pm 0,15$ раза выше по сравнению с свободным Хлорином е6. По данным проточной цитометрии на 2 сутки после воздействия красным светом на клетки асцитной аденокарциномы Эрлиха количество мертвых составило $40,80 \pm 2,04\%$ для $12,5$ мкг/мл PEI/е6/DTPA/FA/Eu и $31,97 \pm 1,60\%$ для $12,5$ мкг/мл Хлорина е6. Более активная гибель клеток отмечалась на 2 сутки после воздействия тормозным излучением: $69,52 \pm 3,48$ для $12,5$ мкг/мл PEI/е6/DTPA/FA/Eu и $34,84 \pm 1,74\%$ для $12,5$ мкг/мл Хлорина е6.

Выводы. На основании инфракрасной спектроскопии в сочетании с данными ультрафиолетовой, результатами энерго-дисперсионного анализа и данными о гидролитической устойчивости установлено, что структура конъюгата соответствует составу PEI/е6/DTPA/FA/Eu. Подобраны оптимальные условия воздействия на МК красного света и тормозного излучения. Определено выраженное токсическое действие конъюгата на опухолевые клетки асцитной аденокарциномы Эрлиха после облучения. Полученные данные обуславливают перспективу дальнейших исследований биоэффективности синтезированного вещества.

Шемчук О.С, Мецзяков А.А., Лутцев М.Д.

ФОТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀

(Научные руководители – д.х.н., проф. Семёнов К.Н., д.б.н., проф. Шаройко В.В.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Кафедра общей и биоорганической химии
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Функционализация фуллеренового кора аминокислотами стала новым многообещающим направлением в области нанотехнологий. В основе биологической активности производных фуллера лежат такие свойства, как липофильность, электронодефицитность и фотосенсибилизация. Данные вещества можно использовать для разработки технологий защиты различных белков (в частности, коллагена) от неблагоприятных внешних воздействий. Защита коллагена от неблагоприятных факторов помогает активировать различные противораковые механизмы организма.

Цель. Целью данной работы является разработка методов синтеза водорастворимых аддуктов фуллера C₆₀ с аминокислотами, их характеристика и оценка фотопротекторного эффекта.

Материалы и методы. В ходе исследований были получены и идентифицированы физико-химическими методами (ЯМР, элементный анализ, ИК-спектроскопия, комбинационное рассеяние света, динамическое светорассеяние) производные C₆₀ с аминокислотами (L-метионин, глицин, L-аргинин). Спектры эмиссии растворов в

диапазоне длин волн 310-450 нм были сняты с использованием спектрофлуориметра CM 2203 SOLAR.

Результаты. Были получены и охарактеризованы аддукты фуллерена C₆₀ с аминокислотами. Выход производных составил 70-80 масс.%. Добавление производных C₆₀ приводит к уменьшению фотодеградаци и фотосшиванию коллагена, вызванных УФ-излучением.

Выводы. В результате выполнения работы была оптимизирована методика синтеза производного фуллерена C₆₀ с глицином, L-метионином и L-аргинином, которая позволила увеличить выход и чистоту конечных веществ. Показано, что производные фуллерена C₆₀ с аминокислотами (L-метионин, глицин, L-аргинин) увеличивают фотостабильность молекулы коллагена.

Широкий Н.И., Дин Е., Серов Н.С, Разливина Ю.С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ПРЕДСКАЗАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Виноградов В.В.)

Национальный исследовательский университет ИТМО
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Применение методов машинного обучения (МО) в естественных науках ускорило исследования и помогло работать с большими и многопараметрическими данными. Применение новых методов открыло возможности для предсказания физико-химических свойств и биологических активностей химических соединений и материалов. В особенности клеточную токсичность, что позволило исключить токсичные молекулы из процесса разработки лекарственных препаратов на начальных этапах.

Цель. Построение алгоритма машинного обучения, способного количественно прогнозировать токсичность наноматериалов *in vitro* по их физико-химическим свойствам, а также по условиям эксперимента, проводимого на клеточных линиях.

Материалы и методы. В настоящей работе использовались данные о 8076 образцах наночастиц, собранные вручную из научных статей (21 уникальное соединение). Обработка данных была проведена с использованием языка программирования Python 3. В результате обработки недостающие и/или ошибочные данные были заполнены при помощи методов `pandas.DataFrame.bfill` и `k-nearest-neighbors`. Оставшиеся ошибки были удалены из датасета, в результате чего итоговые данные содержали информацию о 3087 образцах. Также, для анализа имеющихся данных были построены матрица корреляции

(seaborn.heatmap) и графики распределения величин для числовых параметров (seaborn.violin_plots) и гистограммы распределения для категориальных переменных.

Алгоритм машинного обучения. Для выявления оптимального алгоритма было произведено тестирование 40 различных моделей на исходных гиперпараметрах, из которых были отобраны топ-5 моделей для дальнейшего рассмотрения. В результате настройки гиперпараметров основным алгоритмом был выбран LGBMRegressor библиотеки lightgbm, основывающийся на методе градиентного бустинга. Для интерпретации работы алгоритма использовались данные о feature importance модели и SHAP анализ.

Результаты. Итоговый алгоритм показал точность предсказания клеточной *in vitro* токсичности $R\text{-squared} = 0.86$ (где 1 - максимально возможное значение) и среднеквадратичное отклонение (СКО) = 12.2%. Графики оценки важности параметров показывают, что ключевыми параметрами, влияющими на токсичность соединений, для алгоритма являются концентрация наночастиц в исследуемой среде, диаметр частиц, а также тип клеточной линии и заряд частицы (zeta-потенциал), что согласуется с теорией; более того, из графиков видно, в какую сторону следует изменять данные параметры, чтобы регулировать токсичность. Также, для оценки применимости алгоритма в реальных исследованиях были построены кривые зависимости токсичности наноматериала, исключенного из общего датасета на этапе обучения, от концентрации и от времени, которые, как правило, получают при оценке цитотоксичности материалов. Полученные кривые показали отклонение от экспериментальных значений токсичности в пределах СКО алгоритма, что позволяет говорить о способности алгоритма предсказывать целевую переменную на новых данных, и следовательно, о возможности применения, данного при оценке токсичности наночастиц *in silico* на стадии разработки.

Выводы. В результате данной работы был разработан алгоритм МО для предсказания *in vitro* токсичности неорганических наноматериалов. Модель в среднем ошибается на 12.2 % в определении жизнеспособности клеток, что сопоставимо с погрешностью метода и является достаточным для предварительной оценки токсичности материалов. Кроме того, алгоритм показал способность работать с новыми данными и возможность своего применения для построения кривых цитотоксичности, что открывает перспективу его использования при замене исследований *in vitro* на исследования *in silico*, позволяя ускорить развитие наномедицины.

Шишкунова М.А.^{1,2}, Аксенов Д.А.^{1,2}

ВЛИЯНИЕ БЕЗАБРАЗИВНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ФИНИШНОЙ ОБРАБОТКИ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЕРХНОСТИ ОБРАЗЦОВ ИЗ УМЗ Т1 GRADE 4

(Научный руководитель – к.т.н., доц. Асфандияров Р.Н.)

Введение. На сегодняшний день идет активное развитие медицинского направления имплантатов. Большинство из устанавливаемых имплантатов, работают в условиях активных знакопеременных нагрузок и знакопеременных напряжений, являющихся одной из основных причин усталостного разрушения. Исходя из этого, повышение сопротивления усталости имплантатов является важной научно-технической задачей. Известно, что формирование ультрамелкозернистой (УМЗ) структуры позволяет существенно повысить прочность и сопротивление усталости. Однако для высокопрочных сплавов характерна большая чувствительность к шероховатости поверхности и концентраторам напряжений, являющихся неотъемлемой частью имплантатов. Одним из подходов для решения данной проблемы УМЗ имплантатов является применение безабразивной ультразвуковой финишной обработки (БУФО).

Цель. Исследование влияния различных режимов БУФО на микротвердость, шероховатость, остаточные напряжения цилиндрической заготовки из УМЗ титана марки Grade 4.

Материалы и методы. Материал исследования – технически чистый титан марки Grade 4 в УМЗ состоянии. В основе метода БУФО лежит поверхностное пластическое деформирование заготовки посредством механических колебаний инструмента с ультразвуковой частотой. БУФО проводилась с вариацией силы статического прижатия инструмента, мощности ультразвукового генератора и частоты вращения заготовки. Исследования структуры проводились на растровом электронном микроскопе Jeol JSM-6490LV и просвечивающем электронном микроскопе JEM–2100. Измерение микротвердости проводилось на микротвердомере Emco-Test DuraScan-50 при нагрузке 100 гр. Исследование шероховатости производили с помощью профилометра TR220 и сканирующего зондового микроскопа NT-MDT Ntegra Prima.

Результаты. Анализ микроструктуры показал, что образцы в исходном УМЗ состоянии имеют средний поперечный размер структурных фрагментов 180 ± 26 нм. Микротвердость при этом составляет 2590 ± 60 МПа, а параметр шероховатости $Ra = 8,60$ мкм. Обработка методом БУФО приводит к существенному увеличению значений микротвердости от 2 до 3,5 раз и снижению параметра шероховатости Ra . Максимальное значение микротвердости достигнуто при скорости вращения заготовки 1600 об/мин, статической силе прижатия 50 Н, мощности ультразвука 2 кВт и составляет 8930 ± 70 МПа, а шероховатость при этом составила $Ra = 0,36$ мкм. Исследование микроструктуры образцов свидетельствует о формировании поверхностного слоя толщиной 40-50 мкм. Также обработка по предложенным режимам ведет к формированию поверхности в виде фрагментов с размером от 3 до 5 мкм. Проведенные исследования остаточных напряжений

показывают, что после БУФО на поверхности заготовки формируются преимущественно сжимающие остаточные напряжения, достигающие величины порядка 600 МПа.

Выводы. После БУФО УМЗ титана марки Grade 4 на поверхности заготовки формируются преимущественно сжимающие остаточные напряжения, при этом существенно повышается микротвердость и снижается шероховатость, что окажет благоприятное влияние на повышение сопротивления усталости готового изделия.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-79-00124, <https://rscf.ru/project/21-79-00124/>

Шмакова А.В., Тыщенко А.А.

ГИБРИДНЫЕ НАНОСТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ КОНЬЮГАТА ПОРФИРИНА И ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИОИМИДЖИНГА

(Научный руководитель – д.ф.-м.н., доц. Поволоцкий А.В.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Одной из актуальных проблем медицины в настоящее время является разработка новых методов визуализации, основанных на применении люминесцентных меток. Данная работа направлена на разработку гибридных наночастиц, представляющих собой конъюгаты N-гидроксисуцинимид тетрафенилпорфирина (NHS-TPP) с золотыми наночастицами (ЗНЧ). Разрабатываемые гибриды представляют собой перспективную универсальную платформу для реализации различных методов внутриклеточной диагностики и терапии: биоимиджинг, фотодинамическая и фототермическая терапия, люминесцентная термометрия.

Цель. Разработка гибридных наноструктур на основе конъюгата N-гидроксисуцинимид тетрафенилпорфирина и золотых наночастиц, покрытых полимерной оболочкой, поли(алиламин) гидрохлорида, для задач биоимиджинга.

Материалы и методы. Золотые наночастицы синтезировались методом лазерной абляции золотой мишени в воде, что обеспечивает высокую химическую чистоту. Полимерная оболочка ЗНЧ формировалась путем добавления частиц к раствору полимера поли(алиламин) гидрохлорид (ПАН) с интенсивным перемешиванием. Отделение золотых наночастиц с полимерной оболочкой проводилось путем центрифугирования и последующего декантирования раствора. Ковалентная конъюгация порфирина NHS-TPP к полимерной оболочке ЗНЧ проводилась добавлением в раствор порфирина NHS-TPP с контролем pH. Полученные образцы гибридных наночастиц проверялись на цитотоксичность. Люминесценция гибридных наноструктур в клетках наблюдалась с помощью конфокального сканирующего люминесцентного микроскопа. При выполнении проекта использовалось оборудование ресурсного центра «Оптические и лазерные методы

исследования вещества», Научный парк СПбГУ. Авторы благодарят Санкт-Петербургский государственный университет за поддержку, проект №94031307.

Результаты. Получены гибридные структуры, состоящие из наночастиц золота, покрытых полимерной оболочкой поли(алиламин) гидрохлорида с выходом 45 мл покрытых частиц из раствора объемом в 300 мл. Получены конъюгаты порфирина N-гидроксисуцинимид тетрафенилпорфирина с золотыми наночастицами, покрытыми полимерной оболочкой, поли(алиламин) гидрохлорида. Обнаружено усиление флуоресценции порфирина в составе гибридных наноструктур по сравнению со свободным порфирином. Обнаружено, что порфирин и золотые наночастицы, в том числе покрытые полимерной оболочкой, не являются токсичными. По данным люминесцентной микроскопии обнаружено, что полученные гибридные наночастицы проникают внутрь клеток. Использование порфирина в качестве флуорофора позволяет делать широкий выбор по длине волны возбуждения, вплоть до красной области спектра, в которой наблюдается незначительное поглощение биологическими тканями. Получены изображения клеток за счет визуализации гибридными наночастицами, выступающими в роли флуоресцентных меток, при возбуждении красным лазером и в отсутствие аутолюминесценции.

Выводы. Разрабатываемые гибридные наноструктуры продемонстрировали усиление оптического отклика более, чем на порядок, что делает их перспективными материалами для задач биоимиджинга. Размер гибридных наноструктур не превышает 80 нм, что обеспечивает для них проницаемость клеточной мембраны. Таким образом, разрабатываемые флуоресцентные маркеры применимы для внутриклеточных исследований.

Юрьев Г. О.^{1,2}

КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ СИЛОХРОМА, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ УГЛЕРОДНЫМИ НАНОСТРУКТУРАМИ: СИНТЕЗ И ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

(научный руководитель к.х.н. Постнов В. Н.)

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова,

² Национальный медицинский исследовательский центр им. А.А. Алмазова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В клинической практике осуществляется процедура под названием малообъемная гемоперфузия (МОГ), суть которой основана на контактном взаимодействии крови с гемосорбентом. Она применяется при лечении пациентов с тяжелыми отравлениями и патологиями конечностей (гангрена, поражения, полученные при ожогах или обморожении). При выборе гемосорбента необходимо учитывать ряд требований: он должны быть механически устойчивыми, нетоксичными, био- и

гемосовместимыми, а также селективно сорбировать определенные вещества из кровотока. Актуальной задачей является синтез и исследование свойств сорбентов, которые могут быть использованы в качестве гемоконтактных материалов. В данной работе представлены данные о синтезе гемосорбентов на основе аморфного диоксида кремния (силохромы, модифицированных углеродными наноструктурами и исследования их гемосовместимости.

Цель. Синтез и исследование гемосовместимости композитов на основе силохрома, модифицированных пироуглеродным слоем и пироуглеродным слоем с фуллереном C₆₀.

Материалы и методы. Для осуществления синтеза были использованы: аморфный диоксид кремния силохром, пропаргилловый спирт, азот и фуллерен C₆₀. Установка для нанесения пироуглеродного слоя, а также спектрофотометр Thermo Scientific Evolution 300.

Результаты. Были синтезированы композиты на основе силохрома, модифицированные пироуглеродным слоем и пироуглеродным слоем с фуллереном C₆₀, а также исследована их гемосовместимость. Гемолитическую активность сорбентов оценивали по изменению оптической плотности в пробах плазмы крови до и после контакта с сорбентом.

Выводы. Исследования синтезированных композитов показали, что композит на основе диоксида кремния, модифицированный пироуглеродом и фуллереном C₆₀ является гемосовместимым. Сорбент при контакте с кровью практически не вызывал гемолиза в течение часа, в отличие от силохрома, модифицированного пироуглеродом. Таким образом, был синтезирован сорбент, который в процессе гемосорбции не подвергался десорбции модификатора и обладал хорошей гемосовместимостью.

Ямалова Н.Р.^{1,2}, Журавлева А.С.¹

ВОДОРАСТВОРИМЫЙ ПОЛИГИДРОКСИЛИРОВАННЫЙ ФУЛЛЕРЕН C₇₀(ОН)₁₂₋₁₄: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОБЕЗОПАСНОСТЬ

(Научный руководитель – к.б.н., зав. отдела Панова Г.Г.)

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Агрофизический научно-исследовательский институт»

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время во всем мире наблюдается быстрое развитие нанотехнологий, они имеют большие перспективы в различных отраслях экономики. Сильным потенциалом обладают производные фуллеренов. Полигидроксилированные производные фуллеренов (фуллеренолы) представляют большой интерес для изучения их

биологических свойств с целью использования в биомедицине и сельском хозяйстве. В мировой научной литературе пока мало работ, посвященных изучению особенностей и механизмов влияния фуллеренолов на источник пищи и полезных ингредиентов для человека – культурные растения и среду их обитания. Наименее изучены биологические свойства фуллеренола $C_{70}(OH)_{12-14}$, который является перспективным объектом для исследования, так как он может проникать через биологические барьеры и поглощать активные формы кислорода.

Цель. Исследование биологических свойств и биобезопасности фуллеренола $C_{70}(OH)_{12-14}$ по реакции различных фитотест культур на обработку их семян, а также по особенностям изменений в моделях мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) человека.

Материалы и методы. Фуллеренол $C_{70}(OH)_{12-14}$ получен посредством синтеза на базе ПСПбГМУ по методике, разработанной группой Семенова К. Н (2013 г.). Изучение генотоксичности проводилось методом ДНК-комет. Фито тест объектами служили яровой ячмень сорта Ленинградский и салат Лолла Росса, семена которых получены из коллекции ФГБНУ ФИЦ ВИР имени Н.И. Вавилова. Оценка диапазона положительно действующих концентраций фуллеренола $C_{70}(OH)_{12-14}$ при обработке его растворами семян фито тест-культур проводилась по ГОСТ 12038-84.

Результаты. Показано, что в диапазоне концентраций 10–100 мкМ (от 3,68 до 36,85 мг/л) фуллеренол $C_{70}(OH)_{12-14}$ обладает слабовыраженным генотоксическим эффектом, при этом генотоксическое влияние увеличивается вместе с повышением его концентрации. Фуллеренол $C_{70}(OH)_{12-14}$ показал высокую биологическую активность, судя по изменению значений энергии прорастания и всхожести семян фито тест-культур - ярового ячменя и салата Лолла Росса, биометрических показателей роста и массы их проростков в диапазоне концентраций 0,001 - 10 мг/л и 0,01 -10 мг/л соответственно.

Выводы. На основании полученных экспериментальных данных по изучению фуллеренола $C_{70}(OH)_{12-14}$ установлено, что данное соединение является низко генотоксичным в определенном диапазоне концентраций и при этом оказывает стимулирующее влияние на рост и развитие растений, что делает его перспективным объектом для использования в различных отраслях биомедицины и сельского хозяйства.