

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

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2021

**МАТЕРИАЛЫ
XXVII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

25-26 марта 2021 года



**Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2021**

УДК 616-092.18

ББК 48

А 43

Редакционная коллегия:

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

д.м.н., профессор **В.И. Николаев**

д.м.н., профессор **В.Л. Быков**

к.б.н., доцент **М.А. Корженевская**

д.м.н., профессор **Е.В. Лопатина**

д.х.н., профессор **К.Н. Семенов**

к.б.н., доцент **И.Л. Соловцова**

к. ф.-м. н., доцент **А.В. Тишков**

д.б.н., профессор **В.В. Шаройко**

Рецензент:

А.И. Тюкавин – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ

А43 **Актуальные проблемы биомедицины – 2021:** Материалы XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 25-26 марта 2021 г. / Отв. ред. Т.Д. Власов. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. – 326 с. – 1 электрон. опт. диск (CDROM). – Мин. систем. требования: Pentium 100 МГц; 16 Мб RAM; Windows XP; дисковод CD-ROM, Adobe Reader 7.0. – ISBN 978-5-88999-717-7

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.

ISBN 978-5-88999-717-7

© Коллектив авторов, 2021

© РИЦ ПСПбГМУ, 2021

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)

<i>Абдрахманов А.В., Студеникина Е.Д., Саморукова И.З., Шидловская Е.И., Аванесян А.В.</i> «РЕЦЕПТОРНОЕ ПОЛЕ» И ПАТОМОРФОГЕНЕЗ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	19
<i>Агеева А.А., Конашов В.А.</i> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ	20
<i>Азарнов Д.В., Чернышева Е.Ю.</i> РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТОВ	21
<i>Андреева Е.М., Коробченко Л.Е., Вахрушев А.Д., Кондори Леандро Э.И.</i> МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПОМОЩЬЮ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ТРОМБОКСАНА A2 (U46619) У СВИНЕЙ: ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ	23
<i>Афлятунова А.А., Кайгородцева Н.В.</i> ВЛИЯНИЕ РЕКТАЛЬНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ КАЛЬПРОТЕКТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ	24
<i>Богданова Е.О., Береснева О.Н., Семенова Н.Ю.</i> РЕАКТИВАЦИЯ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT/В-КАТЕНИН В МИОКАРДЕ И ПОЧКЕ КАК МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	25
<i>Богомолова А.М., Бойко М.С.</i> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ВИТАМИНОМ D ₃ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ	26
<i>Бондарева А.С., Барсукова М.А., Дмитриев Л.С.</i> ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ЛАКТОАЦИДОЗА	28
<i>Вахитов П.Г., Мустаева А.С., Султанов Р.В., Протопопов В.А.</i> МЕМБРАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРАМИДА, ФЛОТИЛЛИНА И АМИНОКИСЛОТНОГО ТРАНСПОРТЕРА SNAT2 В М. SOLEUS НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ	29
<i>Владимирова Е.В., Сухарева М.С.</i> СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТЕГРИНА-1 И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА	30
<i>Волкова Ю.Р., Гриненко Е.Д., Семёнычев П.М.</i> ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ВОЗРАСТНЫХ КОГНИТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	31
<i>Волов Д.А., Чеботарев С.В., Болгарчук О.О.</i> ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ МАТРИКС ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ	33
<i>Воропаев И.Ю., Купцова А.Н., Шепелевич А.Н.</i> ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ К ВАКЦИНАЦИИ ОТ SARS-CoV-2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕМПЕРАМЕНТА	35

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2021

<i>Галашина Е.А., Гладкова Е.В., Блишников В.В., Штиняк С.П., Бондаренко А.С.</i> СОДЕРЖАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАКРОФАГАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛЕНИЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИМПЛАНТАТОМ, ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ АРТРОПЛАСТИКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА.....	36
<i>Галустян Л.К., Акименко М.А.</i> ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОДНОСТОРОННЕЙ НЕПРОХОДИМОСТИ МОЧЕТОЧНИКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	37
<i>Галустян Л.К., Шкурко О.С.</i> ВЛИЯНИЕ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА НА СОСТОЯНИЕ ГЛИКОЛИЗА В ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ СТРЕССУ	38
<i>Гладкова Ю.К., Бабушкина И.В.</i> ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ БЛЕФАРИТАМИ И ВИДОВЫМ СПЕКТРОМ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ВЫДЕЛЕННЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ	39
<i>Глазунов И.В.</i> АФФЕКТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ ПЕРЕД ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ КОЛЕННОГО СУСТАВА	40
<i>Горзий Т.С.</i> ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНОГО ОТВЕТА У ЛЮДЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ ЛИЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА	41
<i>Грифлюк А.В.</i> ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ ПРИВОДЯТ К ДЛИТЕЛЬНЫМ НАРУШЕНИЯМ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС.....	43
<i>Гуломжонов А.Г., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А.</i> ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ «COVID-19» НА ПОЧЕЧНУЮ ФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	44
<i>Демакова Н.В., Петина Д.В., Краснова М.В.</i> ИМПЕДАНСОМЕТРИЯ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ТРЕТИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ АЛИМЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ.....	45
<i>Дёмина А.В., Коваленко А.А., Антонова И.В., Смоленский И.В., Захарова М.В.</i> ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРА МЕТАБОТРОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА 5-ГО ТИПА В ПЕРИОД ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА УСИЛИВАЕТ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ	47
<i>Дергачева Д.И.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ ПРОТЕОМА ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК КРЫС, ВЫЗВАННОЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ.....	48
<i>Джалилова Д.Ш., Косырева А.М.</i> ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У САМЦОВ КРЫС ВИСТАР.....	49
<i>Егорская А.Т., Егорская Е.Т.</i> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОКСИИ У ПОТОМСТВА КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	51
<i>Емельянова К.В.</i> ПИТАНИЕ СТУДЕНТОВ КАК ФАКТОР, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЙ К РАЗВИТИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА.....	52
<i>Еникеева А.Р.</i> АДАПТАЦИЯ ЛОКОМОТОРНОЙ «БЫСТРОЙ» МЫШЦЫ МЫШИ В УСЛОВИЯХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ. ПУРИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ	53

<i>Ереско С.О., Искалиева А.Р., Карсанова В.Э., Балаян И.Т.</i> ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СУММЫ ГИНЗЕНОЗИДОВ НА СОДЕРЖАНИЕ мРНК ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПРИЛЕЖАЮЩЕМ ЯДРЕ МОЗГА ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС	54
<i>Ергина Ю.Л., Вылекжанина Е.Н.</i> ВЛИЯНИЕ КРАТКОГО ПЕРИОДА ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ НА СВОЙСТВА ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ МЕЖДУ СИНАПСАМИ СА3-СА1 ГИППОКАМПА	55
<i>Захаров А.Ю., Гайсин Д.А.</i> ЗАВИСИМОСТЬ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЮДЕЙ ОТ СТЕПЕНИ ТОЛЕРАНТНОСТИ/ИНТОЛЕРАНТНОСТИ К НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ	57
<i>Захарова М.В., Коваленко А.А., Шварц А.П.</i> ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ АСТРОГЛИАЛЬНЫХ БЕЛКОВ В МОЗГЕ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ	58
<i>Ибрагимбекова А.А.</i> КЛЕТКИ, ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЬ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ)	59
<i>Калинина Т.С., Кочоян И.Ш., Мегенешвили К.К., Мегенешвили М.К., Никитина Е.К., Пилясова И.В., Маслей В.В.</i> НАУЧНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ КАК ОСНОВА УЧЕБНОГО ФИЛЬМА (НА ПРИМЕРЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС)	60
<i>Калиш А.Б.</i> ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ СИСТЕМ АДАПТАЦИИ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА	62
<i>Капустина П.А., Булавинова Н.И., Червяк М.В., Мухаметдинова Д.В.</i> ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА НА РЕЗУЛЬТАТЫ СТРЕСС-ТЕСТОВ В УСЛОВИЯХ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	63
<i>Ким Ю.В., Тхай Д.В.</i> ЭФФЕКТЫ КОЛЛАПСИРУЮЩЕЙ КАВИТАЦИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ нIFU	64
<i>Коваленко А.А., Захарова М.В., Шварц А.П., Дёмина А.В.</i> ВВЕДЕНИЕ АНАКИНРЫ ВЛИЯЕТ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРОМ ПЕРОКСИСОМ, В МОЗГЕ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ	66
<i>Козырева А.Р., Маркова К.Л., Горшкова А.А.</i> МИКРОВЕЗИКУЛЫ МАКРОФАГАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК РЕГУЛЯТОРЫ МИГРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК	67
<i>Конашов В.А., Седова А.Д., Абрамов К.С.</i> ДИНАМИКА МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ПЕРЕЛОМЕ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ	68
<i>Коротенкова А.В., Коротенкова О.В., Малышев Д.Р., Дукачев Д.В.</i> ВЛИЯНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У КРЫС	69
<i>Кругликова А.А., Тулин Д.В., Яковлев А.Ю.</i> ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИСТОЛИЗОЦИТОВ НАСЕКОМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАН	71
<i>Лагутина Д.Д., Савкина А.А., Степанова Т.В.</i> ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ КОЖНОГО ЛОСКУТА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В УСЛОВИЯХ АБСОЛЮТНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	72
<i>Манукян Р.А., Медведева В.О.</i> ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ	73
<i>Маркова К.Л., Горшкова А.А., Тыщук Е.В., Давыдова А.А.</i> ВЛИЯНИЕ МИКРОВЕЗИКУЛ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ НА АНГИОГЕНЕЗ	75

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2021

<i>Медведева В.П., Урюпина Т.А., Белослудцева Н.В., Хундерякова Н.В.</i> ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА «ТАКСИФОЛИНА АКВА» НА АКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ	76
<i>Миминошвили В.Р.</i> ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРИНИМАЮЩИХ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2	77
<i>Моторная Н.А.</i> НАРУШЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА ПРИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ.....	79
<i>Негматова К.Н.</i> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ МОЧЕВЫХ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ СБОРЕ МОЧИ.....	80
<i>Нистарова А.В.</i> ОЦЕНКА ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ПРИ СИНДРОМЕ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ	81
<i>Орлова Е.А.</i> МОНИТОРИНГ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ SARS-COV-2 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ (ИРКУТСК, РОССИЯ).....	82
<i>Павлова Л.Е., Тимина М.Ф., Ильязянц Д.А., Афанасова Я.О.</i> РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ А (МАОА-LPR) И МЮ-ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА (OPRM1) В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ У МАКАК-РЕЗУС	83
<i>Павлюкевич А.Н.</i> ВЛИЯНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА НА СИСТЕМУ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА У ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС	84
<i>Пази М.Б., Белан Д.В.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ СНА У КРЫС.....	86
<i>Панюков В.А.</i> РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДА ВАЗОПРЕССИНА В ПОВЕДЕНИИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АУТИЗМОМ.....	87
<i>Пересторонина М.В.</i> ПОКАЗАТЕЛИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА КАК МАРКЕРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА ..	88
<i>Перишина Е.Н., Вайкинорайте М.А., Берникова О.Г., Овечкин А.О.</i> ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИИАБЕТА 1 ТИПА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ В МОДЕЛИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ	90
<i>Писарев К.А., Арсланова Л.Ф., Перминов А.В., Протопопов В.А.</i> РОЛЬ КИСЛОЙ И НЕЙТРАЛЬНОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗ В ГЕНЕРАЦИИ ЦЕРАМИДА В M.SOLEUS ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ	91
<i>Подъячева Е.Ю., Шмакова Т.В., Онопченко А.В.</i> МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТРОЙ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ НА КРЫСАХ WISTAR	92
<i>Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Ситникова К.В., Ерошина О.Д., Блохин И.С.</i> ВЛИЯНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ НА ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ СТУДЕНТОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ	93

<i>Полякова А.П.</i> ВЛИЯНИЕ ТРАНСПОРТЁРОВ ГЛУТАМАТА EAAT2 НА КИНЕТИКУ NMDA-ОПОСРЕДОВАННЫХ ТОКОВ.....	94
<i>Приймак А.Б.</i> МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	95
<i>Протопопов В.А., Султанов Р.В., Васильев М.А.</i> РОЛЬ ЦЕРАМИДА В ДЕСТРУКТИВИЗАЦИИ САРКОЛЕММЫ И ГЕНЕРАЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ	96
<i>Распитин Д.А.</i> ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ МУЛЬТИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ.....	97
<i>Роева Д.А., Карасев А.С., Брындин С.В., Горбунов А.С., Орлов В.Д.</i> ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА ЗДОРОВЫХ КРОЛИКОВ	98
<i>Романенко Ю.В., Налетова Д.А., Сидоренко М.Д., Панченко П.С.</i> ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ГЕПАТОЦИТОВ, МОРФОЛОГИЮ ЛЁГКИХ И КАРТИНУ КРОВИ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	100
<i>Россинская Р.И.</i> ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ВИТАМИНА С У ЖИВОТНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛИЗОСОМАЛЬНОГО АППАРАТА.....	101
<i>Рудель А.Е., Дятлова А.С.</i> ИЗУЧЕНИЕ ОРЕКСИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ	102
<i>Рудякова В.С., Ганджалян Д.А., Журавлева В.В.</i> ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТА НА КАЧЕСТВО ОБУЧЕНИЯ	104
<i>Рябов ВМ., Верещагина Н.А., Литвинова М.В.</i> ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВ PcG И pRb С ПРОМОТОРОМ ГЕНА PPAR γ 2 В ХОДЕ ЖИРОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	105
<i>Савкина А.А., Лагутина Д.Д., Савельева М.С., Ленгерт Е.В.</i> ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ДЕСЕН У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО МИКРОКАПСУЛЫ АЛГИНАТА СЕРЕБРА, ЗАГРУЖЕННЫЕ ТАНИНОВОЙ КИСЛОТОЙ.....	106
<i>Савчук К.С., Богомолова А.М.</i> ИЗМЕНЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	107
<i>Седенкова Д.Д.</i> ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	108
<i>Симонян П.Д.</i> МОРФОЛОГИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС С МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИЗМЕНЕННЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ НА ФОНЕ ИНДУЦИРОВАННОГО ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	110
<i>Синюкова Т.А., Мордовина И.И.</i> МИКРОБИЦЕНОТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ПРИЗНАКАМИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ	111
<i>Сиренева Н.В.</i> ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРКИНСОНИЗМОМ ДО И ПОСЛЕ КУРСА «СУХОЙ» ИММЕРСИИ	113

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2021

<i>Склифасовская А.П.</i>	РОЛЬ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP27 В МЕХАНИЗМАХ ПРОГРАММИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ ПРИ АЛТЕРАЦИИ МИОКАРДА, ВЫЗВАННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ ..	114
<i>Слепов Ю.К., Лаушкин М.А.</i>	ГИПОТЕЗА О ПРОКАНЦЕРОГЕННОЙ РОЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	115
<i>Соболева Е.Б.</i>	ПРОВОДИМОСТЬ МЕМБРАНЫ НЕЙРОНА КАК ФАКТОР, РЕГУЛИРУЮЩИЙ ЭПИЛЕПТИФОРМНУЮ АКТИВНОСТЬ	116
<i>Софонова А.М.</i>	РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	117
<i>Степанова Т.В., Куженьязов А.А.</i>	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ КАЛОВЫЙ ПЕРИТОНИТ В ДИНАМИКЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	119
<i>Стратилов В.А., Ветровой О.В.</i>	ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА ПОТРЕБЛЕНИЕ НИКОТИНА И СИНДРОМ ОТМЕНЫ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС	120
<i>Сухарева М.С., Владимирова Е.В., Комлев А.С.</i>	ВЛИЯНИЕ ПРОЛИН-БОГАТЫХ ПЕПТИДОВ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНОЙ РАНЫ У МЫШЕЙ	121
<i>Тетерина Е.В.</i>	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГУЛИРУЕМОГО НОКАУТА ГЕНА АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ МФТП-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНИЧЕГО СИНДРОМА У МЫШЕЙ	123
<i>Тумутолова О.М., Зотова Д.Д., Грачева И.В.</i>	ВЛИЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ	124
<i>Тургунбекова А.А.</i>	ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ	125
<i>Тхай Д.В., Ким Ю.В., Грипп М.Р.</i>	НIFU-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТЕРМОЭФФЕКТЫ	126
<i>Филиппова И.Д., Евсютина М.А., Аверина А.П., Подрядчикова А.В., Зыкова А.Р.</i>	СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У КРОЛИКОВ	128
<i>Фролова М.С.</i>	ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЛИЦ РОАККУТАНОМ	129
<i>Хальзова А.К., Минасян С.М., Тимкина Н.В., Шпилевая О.С.</i>	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА МЕТФОРМИНА И ЛИРАГЛУТИДА У КРЫС С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ	130
<i>Чапров К.Д.</i>	РОЛЬ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА СИНУКЛЕИНОВ В МОДУЛЯЦИИ ДОФАМИНОВОЙ ТРАНСМИССИИ	132
<i>Шкурко О.С., Галустян Л.К.</i>	ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КАРДИОМИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ	133
<i>Юхта А.И.</i>	К ПАТОГЕНЕЗУ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО	134
<i>Яковлев Д.С.</i>	АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ, COVID-19 И УРОВЕНЬ ФЕРРИТИНА У ЖЕНЩИН	136
<i>Яковлева А.А., Полякова Л.С., Кравченко Е.В.</i>	ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФУЛЛЕРЕНОВ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ КООРДИНАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	137

СЕКЦИЯ «ФИЗИОЛОГИЯ»

(организована кафедрой нормальной физиологии

Научно-образовательного института биомедицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

<i>Алистратова Ф.И., Жаркова М.С.</i> ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА РОСТ ОПУХОЛЕЙ У МЫШЕЙ	139
<i>Аль Араве Н., Шпакова В.С., Рукояткина Н.И.</i> МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ РЕЗВЕРАТРОЛА НА ТРОМБОЦИТЫ	140
<i>Андреева Е.Г.</i> КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПТИЦЫ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТАВОЛГГИ ВЯЗОЛИСТНОЙ	141
<i>Бабанов Н.Д.</i> ПАРАМЕТРЫ СТАНДАРТИЗОВАННОГО РУЧНОГО УПРАВЛЕНИЯ В ПОЛОЖЕНИЯХ СИДЯ И В ЭКЗОСКЕЛЕТЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	143
<i>Баженов Д.О., Михайлова В.А.</i> ВЛИЯНИЕ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА НА ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НК-КЛЕТОК.....	144
<i>Балботкина Е.В.</i> ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА ОСМОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК.....	145
<i>Баранова Е.В.</i> ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЛИЯНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) НА ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ НАРКОТИЗИРОВАННЫХ КРЫС	146
<i>Белая Л.А., Мельник С.Н.</i> ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У БЕЛОРУССКИХ И ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.....	147
<i>Берг В.Ю., Лисин Р.В., Кочурова А.М., Щепкин Д.В.</i> ВЛИЯНИЕ ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛА НА СОКРАЩЕНИЕ МИОКАРДА КРЫС ПРИ ЛЕГОЧНО-СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	148
<i>Березина Д.И.</i> ВЛИЯНИЕ ГОРМОНИНДУЦИРОВАННОГО СТРЕССА НА КОАГУЛОГРАММУ ТИЛАПИИ	150
<i>Бикметова А.М.</i> ВЛИЯНИЕ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ НА РАБОТУ СЕРДЦА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ	151
<i>Бойков С.И., Сибаров Д.А., Карелина Т.В.</i> ИЗУЧЕНИЕ РЕДОКС-ЭФФЕКТОВ ГОМОЦИСТЕИНА НА NMDA-РЕЦЕПТОРЫ	152
<i>Бочарин И.В., Тумаев В.А.</i> ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ ОБУЧЕНИЯ.....	154
<i>Бурмакина М.А., Трофимова Н.А.</i> ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ NO-СИСТЕМЫ НА СЕРОТОНИНОВУЮ ТРАНСМИССИЮ В МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ ПРИ ВЫРАБОТКЕ И ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕАКЦИИ СТРАХА.....	155
<i>Бутова К.А., Мячина Т.А., Борисова В.А.</i> ОЦЕНКА СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ВЕГЕТАТИВНОГО ГЕНЕЗА	156
<i>Власова А.А.</i> ТУЧНОКЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ САМЦОВ КРЫС НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА.....	158
<i>Воревуль А.О.</i> ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА GLY-HIS-LYS-VAL-GLU-PRO НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАМЯТИ У КРЫС В УСЛОВНОЙ РЕАКЦИИ АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ	159

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2021

<i>Гавриченко А.В., Климишин С.И., Пасатецкая Н.А.</i> УЧАСТИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА В РЕГУЛЯЦИИ РОСТА ЭКСПЛАНТАТОВ ТКАНИ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ	160
<i>Галкина Т.А.</i> ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ.....	161
<i>Герасимова М.А., Глухова А.И.</i> ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ХОЛОДА У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА.....	162
<i>Гладышева А.Е.</i> ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ БЕЗ СОЗДАНИЯ СОСУДИСТЫХ АНАСТОМОЗОВ У ИНБРЕДНЫХ КРЫС	163
<i>Горбарова О.С.</i> ВКЛАД РАЗЛИЧНЫХ СЕНСОРНЫХ ВХОДОВ В ВЕРТИКАЛЬНУЮ СТОЙКУ ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ СТАБИЛОМЕТРИИ	164
<i>Данилова Д.А.</i> ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	166
<i>Диестиров Г.П.</i> РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ПРОНИЦАЕМЫХ АМРА-РЕЦЕПТОРОВ В МЕХАНИЗМЕ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ В МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У КРЫС	167
<i>Дудоров А.А., Третьякова А.Д., Шевчук К.Е.</i> ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ ДО И ПОСЛЕ КУРСА ВАКУУМНОГО МАССАЖА	168
<i>Зенько М.Ю.</i> НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ В МОДЕЛЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА И ДЕПРЕССИИ У КРЫС	170
<i>Калинина А.Д., Терехин С.Г.</i> ВЛИЯНИЕ КОРОТКИХ АРГИНИНСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ НА МЕДЛЕННЫЕ НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ НОЦИЦЕПТИВНЫХ НЕЙРОНОВ	171
<i>Кинцель Т.А., Матвеев В.О.</i> АКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ К ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ	172
<i>Климишин С.И., Пасатецкая Н.А.</i> УЧАСТИЕ КАРДЕНОЛИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ ОСТЕОРЕМОДЕЛИРОВАНИЯ	174
<i>Клиникова А.А.</i> ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗНЫХ И NO-СИНТАЗНЫХ ПУТЕЙ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ВЕНТИЛЯЦИЮ ЛЕГКИХ И ГИПОКСИЧЕСКУЮ ХЕМОРЕЦЕПЦИЮ	175
<i>Ковалева Т.В.</i> ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ НА ВЫВЕДЕНИЕ НАТРИЯ ПОЧКАМИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 И ИЗБЫТОЧНОМ ПОСТУПЛЕНИИ NaCl	176
<i>Козар Я.В., Фисенко Д.Е.</i> ОЦЕНКА МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА У СТУДЕНТОВ НА ФОНЕ СТРЕССОВОЙ СИТУАЦИИ	177
<i>Кокурина Т.Н., Губаревич Е.А.</i> КАДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИКРОСТИМУЛЯЦИИ ОРБИТОФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ	179
<i>Кочурова А.М., Берг В.Ю., Бутова К.А., Мячина Т.А.</i> ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА ЖЕЛУДОЧКОВ	180

<i>Личкова А.А.</i> ПОСТАКТИВАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ДЕЛЬТОВИДНЫХ МЫШЦ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ ОПОРЫ, ПЛАВУЧЕСТИ И НАПРАВЛЕНИЯ ВЕРТИКАЛЬНОГО УСКОРЕНИЯ.....	181
<i>Манаева И.Н.</i> УРОВЕНЬ ИРИСИНА, CCL11, СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СТАРЫХ КРЫС	182
<i>Маршалкина П.С., Прокопец Д.А.</i> СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КОНЦЕНТРАЦИЯ БЕЛКА ИРИСИНА У МОЛОДЫХ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ДВУХЧАСОВЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК.....	184
<i>Мезенчук А.И.</i> РЕЗУЛЬТАТЫ СПОРТИВНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА ПРИ ЗАНЯТИЯХ НА БАТУТЕ.....	185
<i>Милтых И.С., Юрченко О.О., Рябиков В.В., Тимирбаева Я.Д.</i> МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВНУТРИОРГАННЫХ РАЗВЕТВЛЕНИЙ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ.....	186
<i>Образцова Л.А.</i> ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ХЕМОКИНА CCL11 И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВКАХ У СТАРЫХ КРЫС	187
<i>Полозова А.В., Иващенко М.Н., Метелин В.Б.</i> ИНТЕРФЕРЕНЦИОННАЯ МИКРОСКОПИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ МЕКСИКОРА И ЦИТОФЛАВИНА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ	189
<i>Прокопец Д.А., Маршалкина П.С.</i> СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КОНЦЕНТРАЦИИ ХЕМОКИНА CCL11 У КРЫС ПРИ СУТОЧНОМ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ	190
<i>Сепп А.Л., Громова Л.В.</i> МЕМБРАННОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ ПРИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА У КРЫС С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ЭНТЕРОКОККОВ.....	191
<i>Сергушкина М.И., Зайцева О.О., Худяков А.Н., Соломина О.Н.</i> ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВ НА ПРОБИОТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЛАКТОБАКТЕРИЙ.....	193
<i>Симонова Р.А., Бутова К.А., Мячина Т.А., Кочурова А.М.</i> ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ НА ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ В КАРДИОМИОЦИТАХ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ	194
<i>Тишкова М.В., Кривой И.И.</i> ПРЕВЕНТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ УБАИНА В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ	195
<i>Туманова Т.С., Маркова А.Ю.</i> ДЕКСАМЕТАЗОН УСТРАНЯЕТ МОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ИНСУЛЯРНОЙ КОРЫ НА БАРОРЕФЛЕКС	196
<i>Шавуров В.А.</i> ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ САККАД У СТУДЕНТОВ В ПЕРИОД ПОДГОТОВКИ К ЭКЗАМЕНАЦИОННОЙ СЕССИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЧЕБНЫХ ПОСОБИЙ НА БУМАЖНОМ И ЭЛЕКТРОННОМ НОСИТЕЛЯХ	198
<i>Швецова М.Е.</i> РОЛЬ СЕРОВОДОРОДА В РЕЛАКСАЦИИ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ	199

СЕКЦИЯ «БИОХИМИЯ»

(организована кафедрой биологической химии

Научно-образовательного института биомедицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

<i>Абаленихина Ю.В., Ерохина П.Д., Сеидкулиева А.А.</i> ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА КОНСТИТУТИВНОГО АНДРОСТАНОВОГО РЕЦЕПТОРА (CAR) В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКЗОГЕННОГО И ЭНДОГЕННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА <i>IN VITRO</i>	201
<i>Ажикина О.Ю.</i> ОЦЕНКА ВЫСОКОПРОТЕИНОВОГО РАЦИОНА БЕЛКА ЖИВОТНОГО И НАСЕКОМОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У КРЫС	202
<i>Алекберова Г.И., Минаев А.В., Ямалетдинова Г.Ф.</i> ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ.....	203
<i>Аникина М.А., Ахмедова С.Р., Плотникова О.</i> ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ СУКЦИНАТА И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА МОНОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	204
<i>Ахмедова С.Р.</i> ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МАРКЁРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	206
<i>Беляева К.Л., Диденко Н.В., Перетягин П.В., Борзиков В.В.</i> ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В ТЕРАПИИ ОЖОГОВЫХ ТРАВМ	207
<i>Бердичевский Г.М., Каныгина П. А.</i> ВЛИЯНИЕ НАНОАЛМАЗОВ НА АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ..	208
<i>Бердичевский Г.М., Лопатина А.С.</i> ВЛИЯНИЕ КОНЪЮГАТОВ НАНОАЛМАЗОВ С ЦИТОСТАТИКАМИ ДОКСОРУБИЦИНОМ И ДИОКСАДЭТОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ	209
<i>Бочковский С.К.</i> С-FLIP В КЛЕТКАХ-МИШЕНЯХ ПОСЛЕ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МИКРОВЕЗИКУЛАМИ КЛЕТОК ЛИНИИ НК-92	210
<i>Ветровой О.В.</i> NF1-ЗАВИСИМАЯ СУПРЕССИЯ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ РЕОКСИГЕНАЦИИ	211
<i>Винель П.К., Гробовой С.И.</i> МОДИФИКАЦИЯ АЛЬДЕГИДОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ MAO-B С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 2,4-ДИНИТРОФЕНИЛГИДРАЗИНА.....	213
<i>Завьялова О.А.</i> ОЦЕНКА УРОВНЯ БЕЛКОВЫХ И ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ	214
<i>Иноземцева Д.Б., Михель А.В.</i> MMP2 И VEGFA КАК МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТЫ И МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ.....	215
<i>Кяримов И.А., Шевченко В.Д.</i> ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ И СУКЦИНАТА НА ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ.....	216
<i>Михель А.В., Щербицкая А.Д.</i> НЕЙРОТРОФИНЫ ПЛАЦЕНТЫ И МОЗГА ПЛОДА ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ.....	218
<i>Морозов А.М., Пельтихина О.В., Соболев Е.А.</i> О КОРРЕЛЯЦИИ СТАРТОВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ PH И ХАРАКТЕРА РЕГЕНЕРАЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ.	219

<i>Мусина Д.Т.</i>	МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИРОДЫ ОПТИЧЕСКИХ И ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С РАЗЛИЧНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ	220
<i>Надей О.В.</i>	ВЛИЯНИЕ ИОНОВ ФТОРА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕТЕРОТРИМЕРНЫХ G-БЕЛКОВ И МАЛЫХ ГТФАЗ В ГИППОКАМПЕ И КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ КРЫС	221
<i>Перетягин П.В., Соловьева А.Г., Перетягин С.П.</i>	ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ КРОВИ ПРИ ПРОДОЛЖЕННОМ КУРСЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	222
<i>Рыбин А.А., Заева А.-Д.А.</i>	РОЛЬ ГИГИЕНЫ И ПРОФИЛЯ ПИТАНИЯ В ОБРАЗОВАНИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА	224
<i>Сальникова Д.И., Воронцова С.К., Андреева О.Е., Ширинян В.З.</i>	СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПЕНТАРАНОВ НА КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MCF-7	225
<i>Шевченко О.В., Плехова Н.Г., Тананаев И.Г.</i>	ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ХЛОРИНА E6 С ЕВРОПИЕМ ДЛЯ РАДИОФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ	226

СЕКЦИЯ «БИОИНФОРМАТИКА»

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

<i>Андреев П.Ю.</i>	МОЛЕКУЛЯРНАЯ КОНСЕРВАТИВНОСТЬ САЙТА СВЯЗЫВАНИЯ РАБИЧЕСКОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ В ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЯХ nAChR α 1 МЛЕКОПИТАЮЩИХ.....	228
<i>Арефьева Н.А., Мартынова А.С.</i>	БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУР CRISPR-CAS СИСТЕМ <i>BACILLUS THURINGIENSIS</i> SSP И ДЕТЕКЦИЯ ЧЕРЕЗ НИХ ФАГОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕРАПИИ ПРОТИВ ПАТОГЕНОВ ГРУППЫ <i>B. CEREUS</i>	229
<i>Буг Д.С.</i>	АНАЛИЗ ИНТЕРФЕЙСА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ACE2 И S-БЕЛКА В ЗАДАЧЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРУГА ХОЗЯЕВ SARS-COV-2	230
<i>Горбач М.А.</i>	РЕКОНСТРУКЦИЯ ЭВОЛЮЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ХЛОРНЫХ КАНАЛОВ – СУПЕРСЕМЕЙСТВА ГЕНОВ <i>CLCN</i>	232
<i>Минина Е.С., Новикова В.И.</i>	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ	233
<i>Смирнов А.С.</i>	ПОИСК СЕЛЕКТИВНЫХ И НЕСЕЛЕКТИВНЫХ ЛИГАНДОВ БЕЛКОВ MAR2K1 И MAR2K2 С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА	234
<i>Холина Е.Г., Орехов Ф.С., Коваленко И.Б.</i>	МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАТИОННЫХ АНТИСЕПТИКОВ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНОЙ РАЗНОГО ЛИПИДНОГО СОСТАВА	235

СЕКЦИЯ «ГИСТОЛОГИЯ»

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

<i>Асламов А.П.</i> МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖОГЕ ПОЛОСТИ РТА	237
<i>Бородина К.М., Затолокина Е.С., Банченко Д.А., Ковалёв В.П.</i> ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПАРАНЕВРИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ В УСЛОВИЯХ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ	238
<i>Васильева А.Р., Гайсин И.А., Красовский Г.А., Краснова Л.А.</i> ЭКСПРЕССИЯ АННЕКСИНА V И АГРИНА В ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ И СМЕШАННОЙ ВЕТВЯХ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА МЫШИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОГРАВИТАЦИИ	239
<i>Вылекжанина Е.Н.</i> МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИППОКАМПЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ височной ЭПИЛЕПСИИ.....	241
<i>Журавлева А.Д.</i> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКЗООРБИТАЛЬНОЙ СЛЁЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЕТА ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ	242
<i>Калашиников Ф.Е., Гуренок С.Н., Дампилова Т.Д., Сондуев Э.Л.</i> МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕНКИ ВОСХОДЯЩЕЙ ЧАСТИ АОРТЫ ПРИ АНЕВРИЗМЕ	243
<i>Кучерявенко А.С.</i> ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛАЦЕНТЫ ЖЕНЩИН ПРИ ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ.....	244
<i>Марьянн М.А., Резник Э.Я.</i> РАЗМЕРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ВОДОРАСТВОРИМОГО СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ	245
<i>Павлушкина Д.А.</i> ВЛИЯНИЕ ДИМЕТИЛСУЛЬФИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КЛЕТКИ ЖАБЕРНОГО ЭПИТЕЛИЯ <i>Danio rerio</i> В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	247
<i>Семенова М.А.</i> ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА НА ПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩИ И СИНТЕЗ НЕЙРОПЕПТИДОВ В МОЗГЕ КРЫС	248
<i>Сергеева К.С.</i> ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ НЕСТИНА И MYD88 В ОБОНЯТЕЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ ПРИ ДЕСКВАМАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА	249
<i>Соколова М.О., Иванова А.К.</i> СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК КРЫС В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПАРАОКСОНОМ.....	251
<i>Узлова Е.В.</i> ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АТФ-СИНТАЗЫ В НЕЙРОНАХ СТРУКТУР МОЗГА КРЫСЫ	252
<i>Цымбалюк В.В. Мутова Т.В.</i> ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ	253
<i>Шевченко Д.В., Перепеченова Ю.А.</i> ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ АЛЮМИНИЯ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ИНТРАТРАХЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ	254

СЕКЦИЯ «БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА»

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

<i>Абдулхалем М.М.А.</i> ПОТЕНЦИАЛ ЛЕЧЕБНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ CRISPR НА ПРИМЕРАХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ	256
<i>Брикунова О.Я., Боброва Т.А.</i> МАГНИТНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА	257
<i>Валеева Е.В., Мухаметшина Р.Д., Мухаметшина А.Д., Мухамеджанова А.Г., Семина И.И.</i> ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА В КРОВИ КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА	258
<i>Васильева А.А.</i> ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА <i>DRD2</i> (RS1800497) В СВЯЗИ С НЕКОТОРЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ И ТИПОМ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ЮНОШЕЙ РОССИИ И ПРИДНЕСТРОВЬЯ	260
<i>Волобуева А.С., Мистюрина М.А., Егорова А.П.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ ОКСАДИАЗОЛОВ В ОТНОШЕНИИ ЭНТЕРОВИРУСОВ	261
<i>Гайсин И.А., Васильева А.Р., Красовский Г.А., Краснова Л.А.</i> ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В МОТОНЕЙРОНАХ ПОЯСНИЧНОГО УТОЛЩЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА И В СЕДАЛИЩНОМ НЕРВЕ МЫШИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПОГРАВИТАЦИИ	262
<i>Головина Л.А., Останина А.А., Бронских Е.Д., Белявская Ю.И.</i> МИНИМИКРОБИОРЕАКТОР ДЛЯ НАРАБОТКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НЕПОСРЕДСТВЕННО В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ	264
<i>Горшкова А.А., Маркова К.Л., Козырева А.Р., Тыщук Е.В.</i> МИКРОВЕЗИКУЛЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ КАК РЕГУЛЯТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА	265
<i>Егидарова Е.Ю., Карасева А.Б.</i> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОВ БИОСИНТЕЗА ПУТРЕСЦИНА У КЛИНИЧЕСКИХ И КОММЕНСАЛЬНЫХ ШТАММОВ ЭНТЕРОКОККОВ	266
<i>Керимов А.И.</i> МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АУТИЗМЕ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ВОЗМОЖНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ДВУХ ПАТОЛОГИЙ	267
<i>Князева Е.С.</i> ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА	268
<i>Кокорев Д.А., Сабанцева М.О., Карпова М.В.</i> АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА С МУЖСКИМ БЕСПЛОДИЕМ У ЖИТЕЛЕЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ	270
<i>Красковская Н.А.</i> ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ПРЯМОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ФИБРОБЛАСТОВ В СРЕДНИЕ ШИПИКОВЫЕ НЕЙРОНЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА	271
<i>Ланец И.Е., Гинчак Т.А., Чупахина Е.А.</i> СЛУЧАЙ АПЛАЗИИ КИСТЕЙ И СТОП У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ ВСЛЕДСТВИЕ ТЕРАТОГЕННОГО ВЛИЯНИЯ НИФЕДИПИНА	272
<i>Литвинова М.В.</i> РОЛЬ ДЕУБИКВИТИНАЗЫ <i>Ups 28</i> В ПАТОГЕНЕЗЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА	273
<i>Моргуль А.Р., Чичельницкая О.К.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ – ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА	275

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2021

<i>Мосягина А.И., Шишелова К.О., Панина Ю.А.</i> ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРОГЛИИ ОТ КРЫС ВОЗРАСТОМ P1 НА ЖЕЛАТИНОВЫХ СКАФФОЛДАХ	276
<i>Новаков В.Б.</i> АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА RS 2820443 ГЕНА <i>LYPLAL1</i> С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА	277
<i>Новиков Н.М., Фокин А.И., Золотарёва С.Ю., Киселев А.М.</i> ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СЕРИНОВОЙ ПРОТЕАЗЫ <i>KLK5</i> ОПРЕДЕЛЯЕТ СКОРОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ МИГРАЦИИ И ВАРИАНТ ИНВАЗИВНОГО РОСТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	278
<i>Парфентьева О.И., Васильева А.А., Роккина А.Н.</i> РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ <i>UCP1</i> (RS1800592), <i>UCP2</i> (RS660339), <i>UCP3</i> (RS1800849), ЭТНИЧЕСКОЙ И ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ В РАЗВИТИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ	280
<i>Пономарева А.А., Гервас П.А., Панкова О.В., Зарубин А.А.</i> ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ	281
<i>Сагайдак А.В., Романова А.А., Григорьева Т.А.</i> ОЦЕНКА ВКЛАДА АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ В ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ, УСТОЙЧИВОЙ К ПАКЛИТАКСЕЛУ	282
<i>Сказина М.А.</i> РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ СКРИНИНГА ДОНОРОВ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ЧАСТЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ <i>CFTR</i>	283
<i>Соколова А.И., Павлов Б.В.</i> СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2020 ГОД	285
<i>Стефановская Е.Е., Машель Т.В., Букреева А.С., Рогова А.С., Линник Д. С</i> ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА В ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАНОКАПСУЛЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ В КАЧЕСТВЕ СИСТЕМЫ НЕВИРУСНОЙ ДОСТАВКИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ	286
<i>Тужикова М.О.</i> ОЦЕНКА РОСТА КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ БАЗИЛИКА ОБЫКНОВЕННОГО	287
<i>Фабушева К.М., Дворник Ю.В.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЫШЕЙ РАЗНЫХ ЛИНИЙ	288
<i>Федорова П.А., Назаров В.Д.</i> КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ.	289
<i>Халисов М.М., Тимощук К.И.</i> РАЗЛИЧИЕ В РЕАКЦИИ СЕНСОРНЫХ НЕЙРОНОВ И ФИБРОБЛАСТОВ НА УБАИН, ВЫЯВЛЕННОЕ МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ	291
<i>Халитова Ю.А., Круглов Е.Е., Щепеткова Р.А.</i> МИКРОБНЫЙ СПЕКТР БИОПАТОВ СТЕНКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ	292
<i>Хозяинова А.А., Киселёв А.М., Щеголева А.А., Панкова О.В., Денисов Е.В.</i> МУТАЦИОННЫЙ ЛАНДШАФТ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭПИТЕЛИИ БРОНХОВ	293

СЕКЦИЯ «БИМЕДИЦИНСКОЕ МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЕ»

(организована межкафедральной лабораторией биомедицинского материаловедения
Научно-образовательного института биомедицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

<i>Арискина Д.Н.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ОКСИДНЫХ ПОКРЫТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА НЕСТАЦИОНАРНОГО ЭЛЕКТРОЛИЗА.....	295
<i>Басманов Д.В., Митько Т.В., Шакуров Р.И., Беспятых Ю.А.</i> СОЗДАНИЕ НОВЫХ МИКРОФЛЮИДНЫХ БИОСЕНСОРОВ ДЛЯ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ДЕТЕКЦИИ ПРОЦЕССА СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ	296
<i>Болгарчук О.О., Чеботарев С.В., Волов Д.А.</i> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ И ГИДРООКСИДА НАТРИЯ В ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ ВАРТОНОВА СТУДНЯ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ.....	297
<i>Гречаная Ю.С., Едоменко Н.В., Журенков К.Э.</i> БИОСОВМЕСТИМОСТЬ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ С БИМЕДИЦИНСКИМ КЛЕТОЧНЫМ ПРОДУКТОМ	299
<i>Едоменко Н.В., Гречаная Ю.С., Журенков К.Э.</i> БИОСОВМЕСТИМОСТЬ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ С ДЕРМАЛЬНЫМИ ФИБРОБЛАСТАМИ <i>IN VITRO</i>	300
<i>Забегина Л.М., Никифорова Н.С., Слюсаренко М.А., Назарова И.В.</i> ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ КЛИК ХИМИИ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ PSMA-СПЕЦИФИЧНЫХ ЭКЗОСОМ.....	301
<i>Земерова Т.П., Рубель М.С.</i> РАЗРАБОТКА МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ЭКСПРЕСС ДЕТЕКЦИИ ПАТОГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ БИНАРНЫХ ДЕЗОКСИРИБОЗИМНЫХ ЗОНДОВ.....	302
<i>Коваленко А.А., Малкова А.М.</i> УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АПТАМЕРОВ В ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКЕ	304
<i>Корнилова Т.Ю., Шохина А.П., Семенов К.Н.</i> ВАРИАЦИОННЫЙ ПОДХОД К НАХОЖДЕНИЮ УРАВНЕНИЙ ДВИЖЕНИЯ ДЛЯ ДИСКРЕТНОЙ СИСТЕМЫ НАВЬЕ-СТОКСА	305
<i>Лавриненко А.К., Чернышев И.Ю., Андрусенко Е.В.</i> МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАЗОВЫХ ДИАГРАММ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ	306
<i>Лёзов Д.В., Кондратенко Ю.А., Игнатъев И.С.</i> ПРОИЗВОДНЫЕ 1-ГЕРМАТРАНОЛ-ГИДРАТА С АМИНОКИСЛОТАМИ (ГЛИЦИН, L-ВАЛИН, В-АЛАНИН) КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА	308
<i>Лутцев М.Д.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФУЛЛЕРЕНОЛА C ₆₀ (ОН) ₂₄ И ЕГО СПОСОБНОСТИ СВЯЗЫВАТЬ NO-РАДИКАЛЫ	309
<i>Малкова А.М., Агеев С.В., Юрьев Г.О., Семенов К.Н.</i> СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ C ₆₀ (ОН) ₂₄ И C ₆₀ -L-АРГИНИНА ПО ИХ ВЛИЯНИЮ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМО-КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА	310
<i>Никитина А.П., Иванова Д. А.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ C ₇₀ -L-ТРЕОНИНА НА АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ТРОМБОЦИТОВ	311
<i>Никифорова Н.С., Назарова И. В., Забегина Л.М.</i> БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ И МАГНИТНЫХ ЧАСТИЦ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАНОВЕЗИКУЛ В ПЛАЗМЕ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ	312

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2021

<i>Остроушко В.А., Лапишихина Е.А.</i> УПРУГОСТЬ И ГИПЕРУПРУГОСТЬ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ	314
<i>Почкаева Е.И., Мещеряков А.А., Агеев С.В.</i> АДДУКТ ФУЛЛЕРЕНА C ₆₀ С L-АРГИНИНОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.....	315
<i>Пугаев Э.М.</i> ОСОБЕННОСТИ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	316
<i>Фахардо А.Ф., Прилепский А.Ю., Макаров В.Е., Агаджанян Н.А.</i> ГЕПАРИНИЗИРОВАННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА: ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ КОНТРАСТА ДЛЯ МРТ, ТОКСИЧНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА	318
<i>Фролов Е.О.</i> ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ОКСИДА ГРАФЕНА В УСЛОВИЯХ, МАКСИМАЛЬНО ПРИБЛИЖЕННЫХ К ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ	319
<i>Цымбал С.А., Агаджанян Н.А., Штиль А.А.</i> ГИБЕЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ДЕЙСТВИИ КОМБИНАЦИЙ МЕДЬСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ	320
<i>Швыркова А.</i> БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ КОНСТРУКЦИИ ИЗ АЛЬБУМИНА, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АПТАМЕРАМИ КАК КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДИОКСАДЭТА	321
<i>Шемчук О.С., Мещеряков А.А.</i> СИНТЕЗ, ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ИЗУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ОКСИДА ГРАФЕНА	322
<i>Юрьев Г.О.</i> БИОСОВМЕСТИМОСТЬ НАНОКОМПОЗИТА НА ОСНОВЕ ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА АЭРОСИЛА И КАРБОКСИЛИРОВАННОГО ФУЛЛЕРЕНА C ₆₀ [C(COOH) ₂] ₃	323
<i>Ямалова Н.Р., Агеев С.В.</i> БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДОРАСТВОРИМОГО ПОЛИГИДРОКСИЛИРОВАННОГО ФУЛЛЕРЕНА C ₆₀ (ОН) ₂₂₋₂₄	324

СЕКЦИЯ «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

*Абдрахманов А.В., Студеникина Е.Д.,
Саморукова И.З., Шидловская Е.И., Аванесян А.В.*
**«РЕЦЕПТОРНОЕ ПОЛЕ» И ПАТОМОРФОГЕНЕЗ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Деев Р.В.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) – возбудитель продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19). Понимание фундаментальных процессов, лежащих в основе клинических проявлений COVID-19, имеет важное значение для идентификации и разработки рациональных и эффективных методов диагностики и лечения.

Цель. Изучить на объединенной выборке секционных наблюдений патоморфогенез тяжелых форм новой коронавирусной инфекции; оценить «рецепторное поле» для вируса SARS-CoV-2 в органах дыхательной, пищеварительной и эндокринной систем (белки ACE2, TMPRSS2).

Материал и методы. Материал 111 аутопсий с лабораторно подтвержденным вирусом SARS-CoV-2; изучение медицинской документации, тканевого материала, полученного от трупов; гистологическое и иммуногистохимическое исследование (моноклональные антитела к ACE2, TMPRSS2).

Результаты. Молекулярными входными воротами для вируса является трансмембранный белок – ангиотензинпревращающий фермент (ACE2), экспрессирующийся во многих тканях; трансмембранная сериновая протеаза (TMPRSS2) нужна для проникновения вируса в клетку. При изучении тканей, полученных на вскрытиях, установлено, что ACE2 и TMPRSS2 обнаруживаются в альвеолоцитах 2 типа, высокая экспрессия в нефроцитах проксимального отдела нефрона, париетального листка капсулы Шумлянско-Боумана, клетках семенных извитых канальцев, тиреоцитах. Во многих тканях получена положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к ACE2 и TMPRSS2 в эндотелии сосудов и в гистиоцитах.

При морфологическом исследовании легких были выявлены признаки трех фаз диффузного альвеолярного повреждения: экссудативной, пролиферативной и фибротической. Для первой характерен выраженный интраальвеолярный отек с десквамацией альвеолоцитов и образованием гиалиновых мембран, длительность до 10 суток. В фазу пролиферации (следующие 10-20 суток) экссудативные процессы волнообразно и хаотично наслаиваются друг на друга, в результате чего возможно почти 100 % заполнение просвета альвеол гиалиновыми массами, присоединяется активация гиперпластических процессов и начинается фиброобразование, которое завершается в фибротическую фазу после 21 дня течения болезни. Помимо вышеописанных явлений отмечается диффузная лимфо-макрофагальная инфильтрация, во внутриальвеолярных пространствах были выявлены многоядерные синцитиальные клетки с атипично увеличенными пневмоцитами, характерные

зующимися крупными ядрами, амфотильной зернистой цитоплазмой и выступающими ядрышками, демонстрирующими вирусные цитопатоподобные изменения, частично наблюдалось венозное полнокровие и микротромбы.

В органах пищеварительного тракта микроскопические изменения неспецифичны. Наиболее явным было поражение лимфоидных узелков в подслизистой основе слизистой оболочки, проявляющееся в истощении герминативных центров.

Выводы. Таким образом, одним из важных звеньев в патогенезе является высокая экспрессия ACE2 и TMPRSS2, которые являются входными воротами для вируса в организме. Повсеместность экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в тканях может определять клинический полиморфизм заболевания.

Агеева А.А., Конашов В.А.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ**

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

Южно-Уральский государственный медицинский университет
Челябинск, Российская Федерация

Введение. Термическая травма (ТТ) – актуальная проблема современной медицины в связи с тяжестью ранних и долгосрочных осложнений. Поиск, разработка и обоснование применения новых методов терапии являются актуальными. Интерес представляет мелатонин (МТ), который кроме регуляции циркадных ритмов обладает антиоксидантными, противовоспалительными и другими эффектами.

Цель. Изучить влияние системного применения МТ на показатели репарации и морфологии очага повреждения кожи при экспериментальной ТТ.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 127 крысах линии Wistar. ТТ IIIA степени и относительной площадью 3,5 % моделировали погружением участка кожи в очищенную воду при 98-99 °С на 12 с. МТ (ФЛАММА С.П.А., Италия) применяли ежедневно внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг в течение 5 суток. На 5, 10 и 20 сутки ТТ в ожоговой ране определяли количество нейтрофилов (НФ), лимфоцитов (ЛЦ), фибробластов (ФБ), гистиоцитов (ГЦ), площадь ожога и скорость эпителизации методом цифровой планиметрии.

Результаты. При ТТ от 5 (медиана 11,66 см²) к 20 (медиана 7,59 см²) суткам уменьшается ($p < 0,01$) площадь раневого дефекта, в связи с чем прогрессивно увеличивается скорость эпителизации раны. Изучение клеточного состава очага повреждения в динамике при экспериментальной ТТ показало снижение количества НФ от 5 к 20 суткам, снижение количества ЛЦ на 10 сутки и повышение на 20 сутки относительно 5 и 10 суток ТТ, увеличение количества ФБ на 20 сутки относительно 5 и 10 суток, прогрессивное увеличение количества ГЦ от 5 к 20 суткам. Применение МТ при ТТ приводит к значимому ($p < 0,01$) сокращению площади ожоговой раны на 5 (медиана 10,92 см²) и 20 (медиана 6,27 см²) сутки, увеличению скорости эпителизации раны на 5, 10 и 20 сутки. Применение МТ приводит к значимому снижению количества НФ на 5 и 10 сутки, увеличению количества ЛЦ на 5 и 10 сутки, их снижению на 20 сутки. Количество ФБ значимо увеличивается на 5, 10 и 20 сутки в сравнении с группой животных с экспериментальной ТТ без

введения МТ, а количество ГЦ снижается на 10 и 20 сутки. Полагаем, что динамика количественного состава клеток в очаге ТТ отражает известные закономерности течения раневого процесса с участием НФ, ГЦ, ЛЦ, фибробластов. Ускорение репаративных процессов при ТТ в условиях системного применения МТ может быть обусловлено его поступлением в очаг повреждения посредством пассивной диффузии, а также с использованием специфических рецепторов, транспортеров глюкозы (GLUT1) и олигопептидов (PEPT1/2). Прямой и опосредованный антиоксидантный эффект МТ могут ограничивать площадь вторичной альтерации и, как следствие, представительство НФ, ГЦ, увеличивать количество ЛЦ, продуцирующих факторы роста для фибробластов. Кроме этого, нельзя исключить прямой рецептор-опосредованный эффект МТ на активность клеток в очаге повреждения. Противовоспалительное действие МТ связывают с сиртуин-1-опосредованным ограничением NF-κB-зависимых и NLRP3-зависимых путей внутриклеточной сигнализации. Ограничение деструктивных процессов в очаге ТТ, увеличение количества лимфоцитов в очаге ТТ и их участия в регуляции репарации приводят к ускорению заживления ожоговой раны.

Выводы. В динамике экспериментальной ТТ в ране уменьшение площади раневого дефекта от 5 к 20 суткам сопровождается увеличением количества ФБ, ГЦ, ЛЦ и снижением количества НФ. Системное применение МТ в суммарной дозе 50 мг/кг приводит к уменьшению площади раневого дефекта, увеличению скорости эпителизации раны, сопровождается значимым снижением количества НФ, ГЦ, увеличением количества ЛЦ, ФБ.

Азарнов Д.В. Чернышева Е.Ю.

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТОВ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Шевченко Е.А.)

Приволжский исследовательский медицинский университет
Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. Миокардиты – это поражение сердечной мышцы, преимущественно воспалительного характера, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающее при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Дифференциальный диагноз миокардита труден, не всегда доступен общепринятым алгоритмам диагностики, таким как ЭКГ, холтеровское мониторирование (ХМ), ЭХО-КГ, лабораторные показатели.

Диагноз миокардита складывается из клинических и диагностических критериев с обязательным включением в алгоритм диагностики магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением. По данным МРТ: непосредственно верифицируется наличие воспалительного и фиброзного поражения миокарда; проводится объективная оценка систолической и сократительной функций желудочков, размеров камер сердца; дифференциальная диагностика миокардита с некоронарогенными заболеваниями; определяются локализация и объем миокар-

диальных и постмиокардитических изменений, в том числе для прицельной биопсии миокарда.

Цель. Изучение роли и клинической значимости магнитно-резонансной томографии в диагностике миокардитов.

Материал и методы. В исследование вошло 27 пациентов. Возраст пациентов составил от 14 до 53 лет (средний возраст – 32 года); мужчин – 56 % (15 человек).

Сопутствующая патология: у 2 (7 %) пациентов верифицированная ИБС, один пациент перенес острый инфаркт миокарда за 1,6 месяцев до включения в исследование; у 4 (15 %) – корригированный сахарный диабет II типа; у 6 (22 %) – корригированная артериальная гипертензия IIА степень.

В течение 3 месяцев перед манифестацией кардиогенного заболевания 9 (33 %) пациентов перенесли ОРВИ, 5 (19 %) – тяжелую форму гриппа.

Всем пациентам (27 человек) выполнено МРТ-исследование сердца на высокопольном Magnetom Espree 1,5 Tc, Siemens с контрастным усилением препаратами гадолиния по стандартно принятой методике (объем контрастного препарата 0,2 мл/кг массы тела), постконтрастное сканирование проводилось в артериальную фазу, на 3, 8 и 15 минутах. Для оценки воспаления миокарда использовались диагностические МРТ-исследования миокардита (Lake Louise Consensus Criteria).

Результаты. Верифицировано 6 (22,2 %) случаев острого миокардита и 11 (40,7 %) случаев латентного миокардита с формированием мозаичного фиброза миокарда; в 10 (37,1 %) случаях миокардит данными МРТ подтвержден не был.

По результатам клинических и диагностических критериев диагноз миокардит установлен в 17 (63 %) случаях. МРТ-данные миокардита сочетались с повышением маркеров повреждения миокарда у 12 (70,6 %) пациентов; с нарушением систолической и сократительной функций желудочков у 11 (64,7 %); с неспецифическими изменениями по ЭКГ у 14 (70 %).

В динамике контрольное МРТ-исследование (через 1-3 месяца) выполнено 7 пациентам (41,1 %), в ходе которого выявлен отчетливый регресс МР-признаков миокардита на фоне проводимой терапии.

Выводы. Опыт ведущих кардиологических и кардиохирургических центров России и наш собственный опыт подтверждают эффективность и значимость метода МРТ в случае ранней диагностики миокардита.

Своевременная постановка диагноза прогнозирует ранний благоприятный исход лечения. Неустановленный, поздно верифицированный диагноз и/или «нелеченный» миокардит приводят к ремоделированию миокарда, тем самым, повышая риск фатальных событий многократно. Возможное сочетание методов мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии позволяет стратифицировать группы пациентов, выводя диагностику на новый современный уровень.

Андреева Е.М., Коробченко Л.Е., Вахрушев А.Д., Кондори Леандро Э.И.
**МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
С ПОМОЩЬЮ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА
ТРОМБОКСАНА А2 (U46619) У СВИНЕЙ:
ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Гончарова Н.С.)

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Легочная артериальная гипертензия – это гемодинамическое состояние, характеризующееся повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и среднего давления в легочной артерии (сДЛА). Изучение адаптационных механизмов к повышению ЛСС в эксперименте может открыть путь к созданию новых методов лечения и лекарств. Тромбоксан А2 (ТХА2) является мощным вазоконстриктором и проагрегантным веществом, концентрации которого повышены в крови у пациентов с ЛАГ. Одним из факторов выживаемости пациентов с ЛАГ является способность правого желудочка (ПЖ) адаптироваться к повышению ЛСС.

Цель. Исследовать острые гемодинамические реакции на фоне инфузии синтетического аналога тромбоксана А2 (ТХА2) U46619 у нормотензивных свиней.

Материал и методы. Исследование проводилось на 9 свиньях породы Landrace (32,7±3,8 кг) под общей анестезией (изофлюран, золетил). Осуществляли двусторонний сосудистый доступ через наружные яремные вены и внутреннюю сонную артерию. ЛАГ индуцировали путем непрерывной инфузии ТХА2 U46619 (10 мг/мл; Tocris, США); каждые 5 минут дозу ТХА2 увеличивали в соответствии с заранее определенным протоколом. Целевое среднее легочное артериальное давление (сДЛА) составляло 40 мм рт. ст. Параметры гемодинамики оценивали с помощью катетеризации правых камер сердца. Сердечный выброс (СВ) рассчитывали по методу Фика.

Результаты. Инфузия ТХА2 со скоростью 0,1, 0,2 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ у свиньи №1 сопровождалась резким падением системного артериального давления (АД), угнетением сократительной способности правого желудочка и депрессией ST-T на ЭКГ, что потребовало остановки введения ТХА2 и катехоламиновой поддержки. На фоне двукратного снижения дозировки ТХА2 (0,05, 0,1, 0,15, 0,2 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) было достигнуто целевое значение сДЛА, но инфузия сопровождалась падением среднего АД (САД) у свиней №1, 3, 4, что потребовало введения фенилэфрина и адреналина для восстановления АД.

На фоне снижения дозировки ТХА2 до ¼ от исходной (0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,12, 0,15, 0,175 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) удалось достигнуть целевого сДЛА в сочетании со стабильными цифрами САД. На фоне инфузии ТХА2 регистрировалось ступенчатое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), САД, сДЛА, давления в правом предсердии (ДПП) и ЛСС (p=0,021; p=0,008; p=0,008; p=0,02 ; p=0,008 соответственно). Изменения уровня давления заклинивания легочной артерии и системного сосудистого сопротивления (ССС) не отмечалось. Наблюдалась положительная зависимость между сДЛА и ЧСС (r=0,66; t=2,38; p=0,048) и между СВ и САД (r=0,66; t=2,36; p=0,04). Снижение СВ ассоциировалось с повышением ЛСС (r=-0,98; t=-14,3; p <0,001). Выявлена положительная корреляция между ЛСС

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2021

и ССС ($r=0,96$; $p=0,00002$). У трех свиней со значительным снижением АД во время инфузии ТХА2 была выявлена субэндокардиальные кровоизлияния в правом желудочке при аутопсии.

Выводы. Высокие дозы инфузии ТХА2 привели к острой декомпенсации ПЖ вследствие перегрузки давлением и сопровождались системным падением АД и низким СВ. Увеличение ЧСС и САД являлись механизмами компенсации для поддержания СВ при ЛАГ. Подбор дозировки инфузии ТХА2 для достижения гемодинамически устойчивой модели ЛАГ должен осуществляться индивидуально.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-315-20050.

Афлятунова А.А., Кайгородцева Н.В.
**ВЛИЯНИЕ РЕКТАЛЬНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ
НА УРОВЕНЬ КАЛЬПРОТЕКТИНА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ**

(Научные руководители – д.м.н., проф. Осиков М.В., д.м.н., проф. Давыдова Е.В.)

Южно-Уральский государственный медицинский университет
Челябинск, Российская Федерация

Введение. Язвенный колит (ЯК) занимает особое место в современной гастроэнтерологии и характеризуется преимущественно тяжёлым течением. К эффективным методам терапии ЯК, применяемым в комплексном лечении, можно отнести применение терапевтических концентраций медицинского озона, ввиду наличия у него выраженных противовоспалительных, иммуномодулирующих, бактерицидных, антиоксидантных свойств.

Цель. Оценить влияние ректальной озонотерапии на уровень кальпротектина при экспериментальном язвенном колите.

Материал и методы. Работа выполнена на 49 белых половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 250 ± 15 г, находившихся в стандартных условиях вивария и разделенных на две группы: I ($n=9$) – интактные, II ($n=54$) – животные с ЯК. Модель ЯК воспроизводили двухэтапным введением оксазона («Sigma-aldrich», USA), с клинической и морфологической верификацией. Исследование проводили на 2, 4 и 6 сутки. После получения экспериментальной модели ЯК случайным образом отобрали 21 животное для проведения озонотерапии (III группа). Группа сравнения – животные с ЯК и стандартным лечением 5-АСК. Ежедневно животные III группы получали инсуффляции медицинского озона ректально в дозе 1,0-1,2 мг/л 1 раз в сутки в объеме 10 мл. Курс 7 дней. Озонокислородная смесь получена на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «Медозон», Москва). Для определения кальпротектина в динамике на 2, 4 и 6 сутки использовали супернатант кала. Уровень кальпротектина определяли с помощью тест-системы ELISA KIT FOR CALPROTECTIN (CALPRO, нг/мл, Cloud-Clone Corp (Китай)). Клиническое обследование проводили, вычисляя индекс активности болезни (disease activity index, DAI), согласно модифицированной шкале для оценки исследуемой патологии у крыс. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica vers. 8.0. Сравнение групп проводили с применением непараметрических

критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Значимыми различия считали при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты. Оценка клинического статуса при экспериментальном ЯК в группе II согласно модифицированной шкале DAI показала увеличение показателя последнего уже на 2 сутки, с нарастанием на 4 и 6 сутки. Изменения этологического статуса проявлялись в виде снижения двигательной активности, груминга и потребления корма. В динамике экспериментального ЯК повышение индекса DAI отражает наличие воспалительных изменений в стенке толстого кишечника. В зону первичной альтерации мигрируют нейтрофилы, затем моноциты, вызывая локальное повреждение тканей за счет выброса ферментов, медиаторов воспаления, активных форм кислорода. Кальпротектин – биомаркер, коррелирующий с активностью ЯК, его основу составляет белок, содержащийся в цитозоле нейтрофилов. В условиях ректального применения инсуффляций медицинского озона, на фоне уменьшения индекса DAI, нормализация уровня кальпротектина относительно группы интактных животных и группы сравнения произошла на 6 сутки, что демонстрирует противовоспалительное действие озона, лишённого побочных эффектов, по сравнению со стандартной терапией 5-АСК.

Выводы. Локальное воздействие средних терапевтических концентраций медицинского озона свидетельствует о выраженном позитивном влиянии последнего на процесс воспаления в стенке кишечника при экспериментальном язвенном колите.

Богданова Е.О.¹, Берсенева О.Н.¹, Семенова Н.Ю.²

**РЕАКТИВАЦИЯ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT/В-КАТЕНИН
В МИОКАРДЕ И ПОЧКЕ КАК МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Добронравов В.А.)

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Известно, что артериальная гипертензия (АГ) приводит к поражению почек и ремоделированию сердца, включая фибропластические изменения в органах, являющиеся основой формирования их дисфункции. Однако молекулярные механизмы кардиоренального континуума остаются плохо изученными.

Цель. Исследование сигнальной трансдукции канонического Wnt (экспрессии β -катенина) в миокарде и почке у спонтанно гипертензивных крыс SHR.

Материал и методы. У крыс SHR рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ), измеряли систолическое артериальное давление (АД), концентрацию креатинина (sCr), Klotho, фактора роста фибробластов 23 (FGF23), паратиреоидного гормона (PTH) и неорганического фосфата (sPi) в сыворотке крови, уровень протеинурии (uTP), выполняли светооптическое исследование миокарда и почки, в том числе экспрессии основного внутриклеточного мессенджера сигнального

пути Wnt – β -катенина (ИГХ) при сроках наблюдения 1 (n=8), 2 (n=8), 4 (n=8) и 6 (n=8) месяцев.

Результаты. У всех экспериментальных животных отмечали прогрессирующий рост АД по сравнению с исходными значениями ($p=0,011$) и морфологические изменения в почках и сердце. При исследовании миокарда выявляли увеличение площади периваскулярного фиброза, начиная со срока наблюдения 2 мес. ($p=0,026$). Поражение миокарда сопровождалось снижением уровня Klotho ($p=0,013$), отсутствием изменений концентрации маркеров ремоделирования сердца – sPi ($p=0,50$), PTH ($p=0,63$), FGF23 ($p=0,62$) и перераспределением β -катенина в кардиомиоцитах (снижением мембранной и увеличением цитоплазматической экспрессии). Была обнаружена прямая корреляция между площадями экспрессии β -катенина и периваскулярного фиброза миокарда ($r=0,76$, $p=0,005$). АГ сопровождалась увеличением интерстициального фиброза почки ($p=0,012$), концентрации sCr и uTP ($p=0,002$) при сроке наблюдения 6 мес. Экспрессия β -катенина в эпителиоцитах канальцев нефрона коррелировала с распространённостью интерстициального фиброза почки ($r=0,66$, $p=0,011$), но не с уровнями sCr и uTP. Аккумуляция β -катенина в цитоплазме (и равно активация Wnt) может быть связано с отсутствием модуляции (или иных опосредованных эффектов) канонического Wnt со стороны Klotho в условиях его существенного снижения, которое наблюдали с ранних стадий моделируемой патологии.

Выводы. В настоящем исследовании подтверждена значимость сигнальной трансдукции Wnt/ β -катенин как общего патогенетического пути повреждения сердца и почек при АГ. Полученные данные позволяют предполагать роль Klotho-опосредованной активации канонического Wnt-сигналинга в условиях АГ. Воздействие на данные сигнальные молекулы представляется многообещающей терапевтической стратегией для защиты обоих органов при кардиоренальном синдроме и требует дальнейших исследований.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов №18-315-00342, №18-015-00425.

Богомолова А.М., Бойко М.С.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ВИТАМИНОМ D₃ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

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

Южно-Уральский государственный медицинский университет
Челябинск, Российская Федерация

Введение. В терапии язвенного колита (ЯК) интерес представляет витамин D₃, способный за счёт влияния на экспрессию белков, отвечающих за плотное соединение эпителиальных клеток, поддерживать целостность эпителиального барьера толстой кишки.

Цель. Изучить влияние ректальных суппозиторий с витамином D₃ оригинального состава на клинические проявления и морфологию очага повреждения толстой кишки при экспериментальном ЯК.

Материал и методы. 49 белых крыс линии Wistar разделили на 3 группы: I (n=7) – интактные животные, II (n=21) – животные с ЯК, III (n=21) – животные с ЯК в условиях применения каждые 12 часа ректальных суппозиторий с витамином D₃ (Патент №2709209 от 17.12.2019 г.). ЯК моделировали двухэтапным (накожным, затем ректальным) применением 150 мкл 3 % спиртового раствора оксазолон («Sigma-aldrich», USA). Исследования проведены на 2, 4 и 6 сутки. Клинический статус оценивали по модифицированной для крыс шкале Disease activity index (DAI). В участке повреждения толстой кишки на микроскопе «Leica DMRXA» подсчитывали количество нейтрофилов (НФ), эозинофилов (ЭФ), лимфоцитов (ЛФ), гистиоцитов (ГЦ), плазмоцитов (ПЦ), фибробластов (ФБ), диаметр язвенного дефекта. Данные обрабатывали с помощью программы «IBM SPSS Statistics v.23» (США).

Результаты. При ЯК на 2 сутки у животных снижается масса тела, увеличивается количество дефекаций, консистенция кала становится жидкой, появляется кровь, определяемая визуально и с проведением бензидиновой пробы. Во всех препаратах – нарушение архитектоники крипт и язвенные дефекты в собственной пластинке слизистой и в поверхностных отделах подслизистого слоя, утолщенных за счет клеточной инфильтрации, набухания и отека межучточной ткани. Инфильтрат состоит преимущественно из ЛФ и НФ. В подслизистом слое – отек межучточной ткани, венозное и капиллярное полнокровие с картиной отмежевания плазмы от форменных элементов. На 4 и 6 сутки клинические и морфологические признаки усугубляются; по всей толще слизистой оболочки выявляется нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация, между очагами инфильтрации – поля пролиферации юных веретенновидных ФБ и начальные явления неоангиогенеза. Применение при ЯК суппозиторий с витамином D₃ изменяет клиническую картину: масса тела не снижалась, каловые массы были более плотными, кровь определялась только в бензидиновой пробе, индекс DAI статистически значимо уменьшился на 4 и 6 сутки. Во всех препаратах на 2, 4 и 6 сутки видны полностью эпителизированные участки замещения язвенных дефектов слизистой оболочкой примитивного строения, утолщение собственной пластинки слизистой за счет пролиферации собственных клеток и юных ФБ, уменьшение количества очагов инфильтрации. Полагаем, что протекторное действие витамина D₃ связано с его иммунорегуляторными свойствами и влиянием на экспрессию белков, отвечающих за плотное соединение эпителиальных клеток (окклюдин, клаудины, винкулин).

Выводы.

1. При экспериментальном ЯК на 2, 4 и 6 сутки наблюдения повышается индекс активности болезни, наблюдается изъязвление слизистой оболочки, нарушение архитектоники крипт и нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация.

2. Применение при ЯК ректальных суппозиторий с витамином D₃ оригинального состава на 4 и 6 сутки снижает индекс активности болезни, на 2, 4 и 6 сутки наблюдается эпителизация язвенных дефектов и снижается нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация стенки толстой кишки.

Бондарева А.С.¹, Барсукова М.А.², Дмитриев Л.С.²

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ЛАКТОАЦИДОЗА

(Научный руководитель – к.х.н., доц. Хомутов Е.В.)

¹Донецкий национальный университет

²Донецкий национальный университет им. М. Горького
Донецк, Украина

Введение. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний рассматривают в контексте метаболического воздействия как на опухолевые клетки, так и иммунные. Поскольку в перспективы иммунотерапии рака входит элиминация опухолей за счет собственных иммунных клеток, актуальным остается вопрос о состоянии инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.

Цель. Оценить влияние метформина на жизнеспособность мононуклеаров периферической крови в модельном эксперименте, приближенном к условиям *in vivo*.

Материал и методы. Материалом исследования послужила цельная гепаринизированная кровь 9 здоровых добровольцев и 12 пациентов, которым был поставлен диагноз РМЖ. Все участники эксперимента ранее не принимали метформин. Выделение мононуклеаров периферической крови (МПК) проводили на градиенте плотности фиколл-урографин ($\rho=1,077$) по модифицированному методу (Влум А., 1980). Выделенные клетки ресуспендировали в аутоплазме с дальнейшим распределением в 4 исследуемые пробирки: референсную, с добавлением лактата (конечная концентрация 10 мМ), с добавлением метформина (2 мг/мл) и смесь лактата и метформина. Жизнеспособность МПК оценивали сразу после выделения и через 24 часа инкубации при температуре 37 °С. Для этого пробу клеточной суспензии смешивали с 1 % изотоническим раствором метиленового синего в соотношении 1:1 и в камере Горяева определяли количество живых клеток по исключению красителя.

Результаты. Полученные данные представлены в виде процентного содержания окрашенных, нежизнеспособных клеток от их общего количества (средние значения и их стандартные отклонения). Следует отметить, что изначально (на 0 час подсчета) группа пациентов с диагнозом РМЖ отличалась более высоким содержанием окрашенных МПК – $12,9 \pm 0,63$ % в сравнении с $5,33 \pm 2,03$ % контрольной группы. МПК здоровых добровольцев устойчивы к суточному моделированию лактоацидоза и влиянию метформина, поскольку не обнаружено статистически достоверных различий в количестве окрашенных на 24 час клеток.

МПК пациентов с диагнозом РМЖ более чувствительны к лактоацидозу: на 24 час количество окрашенных клеток в пробе с лактатом ($50,9 \pm 4,93$ %) было больше, чем в референсной ($37,7 \pm 5,14$ %). Инкубация с метформином не оказала выраженного воздействия, результаты не отличаются от референсных.

В пробирке с добавлением лактата и метформина на 24 час количество окрашенных клеток пациентов РМЖ оказалось на уровне референсной пробы. Данный результат свидетельствует о цитопротекторном действии метформина, поскольку моделирование лактоацидоза не привело к такому же росту количества окрашенных МПК. На основании полученных данных можно сказать, что применение мет-

формина при лечении онкологических больных способствует лучшей выживаемости инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.

Выводы. МПК пациентов с диагнозом РМЖ чувствительны к лактоацидозу: на 24 час количество нежизнеспособных клеток в пробе с лактатом на 13,2 % больше, чем в референсной. В модельных условиях лактоацидоза метформин оказал цитопротекторное действие, не допуская роста количества окрашенных клеток выше уровня референсной пробы.

Вахитов П.Г., Мустаева А.С., Султанов Р.В., Протопопов В.А.
**МЕМБРАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРАМИДА, ФЛОТИЛЛИНА
И АМИНОКИСЛОТНОГО ТРАНСПОРТЕРА SNAT2 В M. SOLEUS
НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ**

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

Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Российская Федерация

Введение. Функциональная разгрузка сопровождается существенными изменениями внутриклеточной сигнализации и метаболизма скелетных мышц. Одним из ранних эффектов антиортостатического вывешивания (АОВ, модель разгрузки) усиление образования мембранного церамида, что приводит к деструкции липидных рафтов и образованию обогащенных церамидом доменов (Petrov et al., 2017, 2019; Bryndina et al., 2018). Показано, что в L6-миотубах С2-церамид способен истощать мембранный пул Na⁺-зависимого нейтрального транспортера аминокислот (Hyde et al., 2005). Однако взаимосвязь мембранных изменений и их влияние на аминокислотный транспорт в скелетных мышцах на ранних стадиях функциональной разгрузки остается неизученной.

Цель. Исследование иммунореактивности Na⁺-зависимого нейтрального транспортера аминокислот (SNAT2), церамида (Cer) и белка-маркера липидных рафтов – флотиллина (Flot-1) в m. soleus при АОВ в условиях введения ингибитора образования кислой сфингомиелиназы кломипрамина.

Материал и методы. Исследование проведено на белых крысах-самцах массой 180-200 г. Животных подвергали АОВ по Ильину–Новикову в модификации Morey-Holton в течение 12 часов, части из них до и во время АОВ вводили кломипрамин, контролем служили интактные крысы. После окончания воздействий проводили иммуногистохимическое исследование m. soleus с использованием антител против Cer, SNAT2 и Flot-1.

Результаты. АОВ приводило к увеличению интенсивности свечения Cer, SNAT2, Flot-1 в области сарколеммы и саркоплазмы волокон m. soleus относительно контроля. При АОВ на фоне введения кломипрамина иммунофлуоресценция Cer и Flot-1 оставалась практически на уровне значений контрольной группы, в то время как интенсивность свечения SNAT2 усиливалась по сравнению с группой АОВ без введения препарата.

Выводы. Таким образом, функциональная разгрузка в течение 12 часов приводит к усилению интенсивности свечения Cer, SNAT2 и Flot-1, что может свидетельствовать в пользу усиления аминокислотного транспорта и изменения структуры сарколеммы. Кломипрамин уменьшает уровень Cer и Flot-1, увеличивая уровень

SNAT2 в сравнении с группой животных АОВ без препарата, что может указывать на возможное участие церамида в перестройке липидных рафтов и влияние других независимых от деструктуризации мембраны процессов на аминокислотный транспорт.

Работа выполнена при поддержке РФФ, проект № 16-15-10220.

Владимирова Е.В., Сухарева М.С.

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТЕГРИНА-1 И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

(Научный руководитель – д.б.н., член-корр. РАН Шамова О.В.)

Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Развитие микробной резистентности к антибиотикам является актуальной проблемой биомедицины. В настоящее время большое внимание уделяется изучению антимикробных пептидов врожденного иммунитета как кандидатных молекул на роль антибиотиков нового класса. Протегрин-1 (PG-1) представляет собой богатый аргинином катионный пептид семейства кателицидинов. Для него описана антимикробная активность против широкого спектра микроорганизмов, однако его некоторая токсичность по отношению к клеткам человека является препятствием для использования его в медицине. Решением подобной проблемы может стать совместное применение PG-1 с наночастицами серебра, которые также рассматриваются как перспективные антибиотики, с целью выявления синергетических эффектов. Это позволит снизить действующие концентрации веществ и, соответственно, токсичность.

Цель. Исследовать совместное антимикробное действие PG-1 и наночастиц серебра в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий для выявления синергетических эффектов.

Материал и методы. В работе использовали наноматериалы, изготовленные на основе природных силикатов, содержащие наночастицы серебра в концентрации 5,5 % и предоставленные сотрудниками научной группы д.х.н. О.Ю. Голубевой (Институт химии силикатов им. Гребенщикова). Наночастицы серебра были получены путем химического восстановления с использованием нитрата серебра. Размер частиц составлял около 20 нм.

PG-1 был любезно предоставлен профессором Р. Лерером (Калифорнийский университет Лос-Анджелеса, США).

Для определения наличия синергетических эффектов при совместном действии протегрина с наночастицами серебра использовали серийные разведения по методу «шахматной доски». Оценка совместного антимикробного действия проводилась в отношении *Escherichia coli* ML-35p, *Escherichia coli* ESBL 521/17, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 33591, *Acinetobacter baumannii* 7226/16. Показателем характера совместного действия веществ являлся индекс фракциональной ингибирующей концентрации (иФИК), который рассчитывали следующим образом: $\text{иФИК} = [A]/[\text{МИКА}] + [B]/[\text{МИКВ}]$, где [A] и [B] – концентрации веществ А и В в их смеси (комбинации), ингибирующей рост бактерии; [МИКА] и [МИКВ] – минимальные ингибирующие концентрации веществ А и В

соответственно. При $\text{иФИК} \leq 0,5$ характер совместного действия расценивали как синергизм; $0,5 < \text{иФИК} \leq 1$ – аддитивное действие; $1 < \text{иФИК} \leq 2$ – независимое действие.

Результаты. Установлено, что при совместном действии PG-1 и наночастиц серебра происходит синергизм антибактериального действия против грамположительных бактерий *E. coli* ESBL 521/17 и *E. coli* ML-35p, так как минимальный иФИК для каждой бактерии составил 0,250 и 0,313 соответственно. Для *E. coli* ESBL 521/17 действующие концентрации составили по 1/8 МИК каждого вещества, а для *E. coli* ML-35p – 1/4 МИК PG-1 и 1/16 МИК наночастиц серебра. Взаимное усиление антибактериальной активности исследуемых веществ наблюдали также против грамотрицательной бактерии MRSA ATCC 33591, где вещества были активны при 1/8 МИК PG-1 и 1/4 МИК наночастиц серебра, минимальный иФИК, следовательно, составил 0,375. В отношении грамотрицательной бактерии *A. baumannii* 7226/16 минимальный иФИК составил 0,750, что говорит об аддитивном действии веществ, а действующие концентрации составили 1/4 МИК PG-1 и 1/2 МИК наночастиц серебра.

Выводы. Таким образом, получены данные, подтверждающие, что при совместном применении протегрина-1 и наночастиц серебра наблюдается синергизм антимикробного действия как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий.

Волкова Ю.Р., Гриненко Е.Д., Семёнычев П.М.
ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ
ВОЗРАСТНЫХ КОГНИТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*(Научные руководители – к.м.н. Глушаков Р.И.,
мл. науч. сотр. Кондратенко А.А.)*

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Эксперименты с гетерохронным парабиозом показали возможность омоложения старых мышей и ускорения старения молодых. Эффект воздействия проявляется в функционировании внутренних органов и когнитивных способностях животных. Показано, что в плазме крови и спинномозговой жидкости молодых животных и человека содержится меньше хемокина CCL11, способного проходить через гемато-энцефалический барьер, чем в плазме старых животных. Астроциты проявляют возрастное увеличение реагирования на такие провоспалительные цитокины, как IL-1b и TNF-альфа. Активированные астроциты высвобождают CCL11, тогда как микроглия преимущественно экспрессирует рецептор CCR3. Факторы комплемента сверхэкспрессированы в синапсах стареющего гиппокампа. Активированная микроглия элиминирует синапсы с отложениями фактора комплемента, что приводит к потере синаптической пластичности. CCL11 индуцирует микроглиальную выработку активных форм кислорода за счет повышения активности никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы 1. Это усиливает нейротоксичность, опосредованную глутаматом, которая может быть вовлечена в патогенез различных неврологических расстройств. Повышенная глиальная

активация и потеря синапсов лежит в основе утраты когнитивных дисфункций при старении, в то время как угасание нейрогенеза важно для молодых животных.

Цель. Оценить в эксперименте терапевтические возможности системного введения моноклеарной фракции костного мозга от доноров разного возраста для коррекции возрастных изменений функции центральной нервной системы.

Материал и методы. В работе использовали 150 самок мышей-гибридов F1 (СВА X C57BL6) массой 18-20 г. Через каждые 3 месяца, начиная с трехмесячного возраста, животных тестировали в течение 180 секунд в установке 44×44 см с высотой стенки 50 см. Пол был расчерчен на 100 квадратов и имел 12 отверстий диаметром 2 см. Использовались животные, находящиеся в стадии диэструса. В возрасте 21 месяца случайным образом мышей разделили на три группы: по 15 реципиентов клеток от молодых и старых доноров, 20 мышей – реципиентов равного объема физиологического раствора. В качестве старых доноров клеток использовали трех мышей, идентичных по возрасту реципиентам, а в качестве молодых доноров – здоровых сингенных мышей-самок трехмесячного возраста. Моноклеарную фракцию сингенного костного мозга бедренных и большеберцовых костей, полученную центрифугированием в градиенте фиколла, плотностью 1,077, дважды отмывали и вводили в концентрации 1×10^6 в боковую вену хвоста. После клеточной терапии животных исследовали четырехкратно каждый месяц. Статистический анализ данных проводили с помощью непараметрических методов, за достоверные принимали различия на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В динамике старения животные статистически значимо меньше проводят времени в центре ($R = -0,3$; $p < 0,05$). Активность выражена на периферии. Быстрее проходят меньшее расстояние, что выражено по второй минуте тестирования ($R = -0,5$; $p < 0,05$). Статистически значимо уменьшались: количество и продолжительность стоек вне центра на третьей минуте тестирования ($R = -0,4$; $p < 0,05$); количество и продолжительность стоек с упором ($R = -0,5$; $p < 0,05$); количество обнюхиваний на периферии на второй минуте теста ($R = -0,4$; $p < 0,05$). Однако обнюхивания становились более длительными на периферии на второй минуте тестирования. Не было обнаружено статистически значимой корреляции с возрастом по количеству заходов в центр, болюсам, грумингу и обследованиям норок. С увеличением возраста преобладали паттерны тревожности и защитного поведения. В возрасте выраженных старческих изменений исследовательская активность отсутствовала полностью. В группе реципиентов клеток костного мозга от молодых доноров, в отличие от реципиентов клеток от старых доноров, присутствовали и показатели ориентировочно-исследовательской активности.

Выводы. Сохранение когнитивной функции после трансплантации клеток костного мозга от молодых доноров происходит не за счет нейрогенеза, а за счет улучшения синаптической пластичности.

Волов Д.А., Чеботарев С.В., Болгарчук О.О.
ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ МАТРИКС ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА
В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Калюжная-Земляная Л.И.)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Вопрос замещения дефектов костной ткани становится все более острым. Травматизм, дорожно-транспортные происшествия, военные конфликты, онкологические заболевания обеспечивают основной поток пациентов с крупными дефектами костной ткани. К этому числу пациентов следует отнести нуждающихся в ревизионных оперативных вмешательствах после замещения костного дефекта. Одно из самых распространенных осложнений, с которыми сталкиваются хирурги в ходе ревизионной реконструкции передней крестообразной связки, – расширение каналов из-за резорбции кости, что делает невозможным ревизионную пластику передней крестообразной связки без предварительного этапа костной пластики. При этом стандартные хирургические методы замещения дефектов костной ткани не всегда обеспечивают достаточный результат. В настоящее время поиск новых методов замещения крупных дефектов костной ткани сфокусирован на применении факторов роста, морфогенетических белков и матриксов, которые смогли бы обеспечить оптимальную среду для миграции стволовых клеток и их адекватную дифференцировку в нужном направлении. Получение изолированных факторов роста сопряжено с технической сложностью, обуславливающей высокую стоимость препаратов. Изготовление матриксов, сохраняющих высокий регенераторный потенциал, диктует необходимость поиска соответствующего донорского биоматериала. Наше внимание посвящено использованию провизорных органов как наиболее перспективной основы для создания тканеинженерного конструкта с уникальным сочетанием регенеративных свойств фетального фенотипа, неиммунногенности и туморогенной безопасности.

Цель. Изучение отдаленных результатов современных хирургических методов лечения дефектов губчатой кости. Исследование возможности использования матрикса пуповины человека в качестве тканеинженерного материала для замещения костных дефектов.

Материал и методы. Изучены отдаленные результаты хирургических методов лечения дефектов дистального метаэпифиза бедренной и проксимального метаэпифиза большеберцовой костей с использованием современных стандартных хирургических методов на базе клиники военной травматологии и ортопедии ВМедА. Проведен анализ литературных источников из баз данных MedLine, PubMed, Cochran Library, eLibrary по использованию внеклеточного матрикса из пуповины человека для замещения костных дефектов.

Результаты. Методы остеоперфорации (туннелизация и микрофрактурирование) для восстановления повреждений костно-хрящевой ткани представляют собой искусственное нарушение целостности субхондральной кости для создания каналов, по которым, предположительно, стромальные клетки костного мозга мигрируют в зону дефекта губчатой кости. Обнаружено, что хирургические методы не обеспечивают восстановление дефекта; напротив, увеличение дефекта губчатой

кости, обнаруженное по данным МРТ, делает невозможным ремоделирование кости в последующем.

Существующие хирургические методы не обеспечивают в полной мере замещения костной ткани даже при использовании аутотрансплантатов. Современные методы консервации аллотрансплантатов делают их активно применяемыми, но ограниченными лимитированностью прижизненного донорского материала. Синтетические проще в изготовлении, обращении и хранении, биоинертны, но не биодеградируемы и лишены хемоаттрактивных молекул и факторов регенерации. Клеточной терапии стволовыми клетками сопутствуют дорогой, длительный и трудоемкий процесс выделения стволовых клеток и невысокая их выживаемость из-за потери жизнеспособности.

Биоматериалом, матрикс которого обеспечивал бы условия формирования ткани способом, сходным по эффективности с эмбриональным, могут стать внеэмбриональные провизорные органы. Они имеют существенные преимущества перед аутоканями, поскольку лишены возрастных последствий патологического ремоделирования и фиброза, повреждающего влияния внешних и внутренних (возрастных) факторов и сохраняют регенеративные свойства эмбрионального фенотипа. Использование провизорных органов не нарушает законы РФ, не имеет этических ограничений, они доступны неинвазивно. Высокие регенеративные свойства биоматериала предпочтительны перед структурными и тканеспецифическими особенностями. Пуповина человека представляется наиболее перспективным биоматериалом для создания тканеинженерного бесклеточного конструктора, сохраняющего регенераторные факторы, присущие фетальным тканям, способного к временному функционированию в сайте трансплантации, заселению его пациент-специфическими клетками с последующим ремоделированием и заполнением костного дефекта. Гидрогель на основе бесклеточного матрикса пуповины способен к самоорганизации и заполнению дефектов тканей.

Удивительные регенеративные способности внеэмбриональных тканей могут быть использованы не только для реконструкции костных повреждений, но и регенерации других тканей взрослого организма.

Выводы. Остеоперфоративные методы, проводимые при первичном хирургическом вмешательстве для восстановления костно-хрящевой ткани, в отдаленные сроки послеоперационного периода приводят к увеличению размеров дефекта кости. Регенеративные особенности внеэмбриональных тканей могут быть использованы в качестве эффективной альтернативы либо дополнительной опции в реконструкции костных повреждений существующими стандартными хирургическими методами.

Воропаев И.Ю., Купцова А.Н., Шепелевич А.Н.
**ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ
К ВАКЦИНАЦИИ ОТ SARS-CoV-2
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕМПЕРАМЕНТА**
(Научный руководитель – к.м.н., доц. Угольник Т.С.)
Гомельский государственный медицинский университет
Гомель, Республика Беларусь

Введение. Вакцинация является важнейшим методом профилактики инфекционных заболеваний. В связи с пандемией SARS-CoV-2 вопрос о создании и введении вакцины стоит как никогда остро. В доступной литературе мы не встретили сведений о влиянии типа темперамента человека на его отношение к вакцинации.

Цель. Изучить отношение студентов-медиков к вакцинации от SARS-CoV-2 в зависимости от типа темперамента.

Материал и методы. Было проведено анкетирование 294 студентов третьего курса ГомГМУ: 76 юношей и 218 девушек. Медиана возраста составила 19 (19,0; 20,0) лет.

Тип темперамента определяли с помощью оригинального теста Айзенка. Было добавлено 3 вопроса, касающиеся отношения к вакцинации.

Анализ полученных данных проводили с применением пакета статистических прикладных программ Statistica 12.0. В связи с тем, что изучаемые параметры не подчинялись закону нормального распределения по тесту Колмогорова–Смирнова, анализ полученных данных проводили с использованием непараметрического критерия χ^2 . Данные описательной статистики в тексте приведены в виде Me (Q₁; Q₃), где Me – медиана, Q₁ и Q₃ – нижний и верхний квартили. Различия между изучаемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам анкетирования распределение студентов обследуемой группы по типам темперамента составило: холерики – 29,93 %, сангвиники – 18,37 %, флегматики – 3,74 %, меланхолики – 31,63 %, двойной тип – 15,99 %, неопределенный тип – 0,34 % (1 человек).

Частота положительных ответов на вопрос «Вы бы привились от SARS-CoV-2?» среди всех респондентов составила 33,67 %; отрицательных – 55,1 %; вариант ответа «другое» – 11,22 %. Количество положительных ответов в группе холериков составило 40,9 %, сангвиников – 24,07 %, флегматиков – 18,18 %, меланхоликов – 35,48 %, двойного типа – 29,79 %, неопределенного типа – 100 %.

При сравнительном анализе частоты встречаемости положительных ответов на вопрос «Вы бы привились от SARS-CoV-2?» были получены следующие результаты: группа холериков провакцинировалась бы от SARS-CoV-2 чаще, чем группа сангвиников ($\chi^2=5,6$; $p=0,018$), различия статистически значимы. Других значимых различий в частоте встречаемости положительных ответов на этот вопрос в зависимости от типа темперамента респондентов выявлено не было.

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что готовность к вакцинации от SARS-CoV-2 в группе холериков статистически выше, чем в группе сангвиников ($p < 0,02$). Между остальными группами статистических значимых различий в утвердительных ответах на данный вопрос получено не было.

*Галашина Е.А.¹, Гладкова Е.В.¹, Блинникова В.В.¹,
Шпиняк С.П.¹, Бондаренко А.С.²*

**СОДЕРЖАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАКРОФАГАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ
И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ
С ВОСПАЛЕНИЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИМПЛАНТАТОМ,
ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ АРТРОПЛАСТИКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА**

(Научный руководитель – д.м.н. Ульянов В.Ю.)

¹Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии
(Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского)

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Саратов, Российская Федерация

Введение. Большие ортопедические операции, такие как эндопротезирование коленного сустава, как правило, связаны с установкой металлоконструкций. Установка постоянного эндопротеза приводит к возникновению инфекции, следствием чего является имплантат-ассоциированное воспаление.

Цель. Определить содержание показателей макрофагальной реакции и гуморального иммунитета у пациентов с признаками имплантат-ассоциированного воспаления после первичной артропластики коленного сустава.

Материал и методы. Основная группа – 48 пациентов с признаками воспаления, ассоциированного с имплантатом; группа сравнения – 44 пациента без признаков воспалительных реакций. Контрольная группа – 30 здоровых доноров обоего пола. В динамике были изучены образцы сыворотки крови, полученные у пациентов основной группы и группы сравнения до операции, через 1 и 12 месяцев после нее, в контрольной группе однократно. Определение MIF, MSP (пг/мл) производили, используя тест-систем Ray Biotech. Ig классов A, M, G (пг/дл) определяли с помощью наборов реактивов DiaSys.

Результаты. У больных основной группы через 1 и 12 месяцев после операции отмечено увеличение уровней MIF в 3,0 и в 3,5 раза ($p < 0,05$), MSP в 1,12 и в 1,2 раза ($p < 0,05$), IgA в 1,34 и в 1,68 раз ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. По отношению к предыдущим периодам – повышение через 1 месяц: MIF, MSP, IgA: в 2,05 раза ($p < 0,05$), в 1,09 раз ($p < 0,05$), в 1,34 раз ($p < 0,05$); а через 12 месяцев в 1,5 раза ($p < 0,05$), 1,2 раза ($p < 0,05$) и 1,68 раз ($p < 0,05$). У больных этой же группы через 1 и 12 месяцев после операции снизилось содержание IgM в 1,29 раз и в 1,27 раз ($p < 0,05$); IgG в 1,15 раз ($p < 0,05$) и в 1,23 раз ($p < 0,05$) по отношению к контролю. По сравнению с каждым предыдущим периодом снижение через 1 и 12 месяцев: уровней IgM в 1,15 раз ($p < 0,05$), Ig G в 1,1 раз ($p < 0,05$) и в 1,09 раз ($p < 0,05$). В группе сравнения наблюдалось возрастание сывороточных концентраций MIF, MSP, IgA через 1 месяц: в 1,9 раз ($p < 0,05$), в 1,11 раз ($p < 0,05$) и в 1,34 раза ($p < 0,05$); через 12 месяцев в 2,3 раза ($p < 0,05$), в 1,1 раз ($p < 0,05$), в 1,39 раз ($p < 0,05$). При сопоставлении результатов с предыдущим периодом через 1 месяц отмечено возрастание уровней данных маркеров в 1,65 раз ($p < 0,05$), в 1,11 раз ($p < 0,05$), в 1,27 раз ($p < 0,05$). В группе сравнения зафиксировано снижение содержания IgM, IgG через 1 месяц после операции по сравнению с контролем в 1,17 раз ($p < 0,05$) и в 1,22 раз ($p < 0,05$), и по истечении 12 месяцев в 1,25 раз ($p < 0,05$) и в 1,27 раз ($p < 0,05$) соот-

ветственно. Через 1 месяц по сравнению с предыдущим периодом концентрации показателей снизились в 1,23 раз ($p < 0,05$) и в 1,18 раз ($p < 0,05$).

Выводы. Изучение показателей макрофагальной реакции, основных классов иммуноглобулинов позволяют выявить признаки наличия воспаления, ассоциированного с имплантатом через 1 и 12 месяцев после операции, и, следовательно, определить пациентов группы риска, которым необходимы дополнительные диагностические мероприятия.

Галустян Л.К., Акименко М.А.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОДНОСТОРОННЕЙ НЕПРОХОДИМОСТИ МОЧЕТОЧНИКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Колмакова Т.С.)

Ростовский государственный медицинский университет
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. Обструкция мочеточника – часто встречаемая в урологической практике патология, приводящая к тяжелому поражению почки. Встречаемость односторонней непроходимости мочеточника (ОНМ) составляет 1/1000 человек среди взрослого населения. Наиболее частой причиной ОНМ являются камни в мочеточнике. Обструкция мочеточника оказывает прогрессирующее пагубное воздействие на функцию почек. В связи этим изучение динамики патологических событий в обструктивной почке весьма актуально.

Цель. Изучение морфологических маркеров патологических нарушений в почке в динамике обструктивной уропатии.

Материал и методы. Экспериментальная модель ОУ E.Giamarellors-Bourbalis с соавторами (Giamarellors-Bourboulis et al., 2004) воспроизводилась на 24 взрослых кроликах самцах в возрасте 3,5 месяцев, весом 2,4-2,75 кг. Морфологические исследования проводились на 7, 14 и 21 сутки после выполнения механической обструкции. Использование животных в эксперименте проводилось согласно рекомендациям CIOMS и ICLAS, 2012. Работа выполнена с использованием макроскопических и микроскопических методов исследования.

Результаты. Макроскопическое исследование обструктивной почки показало, что на 7 сутки эксперимента размер обструктивного органа оставался в рамках физиологической нормы. На 14 сутки размер обструктивной почки увеличился на 20 %, а повышение гидростатического давления мочи приводит к расширению чашечно-лоханочной системы (ЧЛС); на 21 сутки размер обструктивной почки увеличивается практически в 2 раза, регистрировалось значительное расширение ЧЛС и стирание границ коры и пирамид. Микроскопическое исследование ткани обструктивной почки на 7 сутки эксперимента выявило расширение собирательных трубочек и селективно дистальных канальцев, без признаков атрофии клеток эпителия. На 14 сутки нарастали дистрофические изменения эпителия дистальных канальцев, проксимальные извитые канальца находились в состоянии белковой и гидropической дистрофии. На 21 сутки регистрировалось значительное расширение собирательных трубочек, дистальных и отдельных проксимальных канальцев. Нарушение оттока мочи повышает давление на эпителиальные клетки, выстилаю-

щие нефрон, в результате чего они приобретают уплощенный вид. К 21 суткам существенно страдает интерстиций почки, формируются крупные участки межуточного фиброза.

Выводы. Патологические изменения в обструктивной почке начинаются с собирательных трубочек по восходящей к проксимальным канальцам. Расширение просвета собирательных трубочек и канальцев нефрона под давлением мочи приводит к дистрофическим изменениям в клетках эпителия нефрона и нарушению процессов образования вторичной мочи. Уплотнение и дистрофия эпителиальных клеток в проксимальных канальцах сопровождается появлением признаков деструкции почки в виде межуточного фиброза, что указывает на формирование необратимых нарушений функций обструктивной почки.

Галустян Л.К., Шкурко О.С.

**ВЛИЯНИЕ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА
НА СОСТОЯНИЕ ГЛИКОЛИЗА В ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ
И СТАРЫХ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ СТРЕССУ**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Захарченко И.В.)

Ростовский государственный медицинский университет

Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. При стрессе в процессах стимуляции анаэробного гликолиза одновременно может участвовать множество различных факторов. Так, например, в условиях активации симпатoadренальной системы может возрастать уровень гормонов, внутриклеточных регуляторов. При этом важная роль принадлежит свободно-радикальным соединениям и продуктам их превращений, уровень которых возрастает при стрессе. В процессе накопления в клетках свободнорадикальных метаболитов и продуктов их превращения происходит окисление мембранных липидов, окислительная модификация нуклеиновых кислот, карбонилирование белков. По этой причине клетки могут претерпевать состояние оксидативного стресса, которое сопровождается изменением метаболической проницаемости и каталитических свойств ферментов.

Цель. Изучить состояние анаэробного гликолиза в печени взрослых и старых крыс при иммобилизованном стрессе после введения диметилсульфоксида, проявляющего антиоксидантное действие.

Материал и методы. Исследование проводилось на 180 крысах-самцах линии Sprague Dawley. Животные были разделены на две возрастные группы: взрослые 9-12 месяцев и старые 20-22 месяцев. Каждая группа состояла из трех подгрупп: контрольная; крысы, подвергнутые иммобилизационному стрессу; животные, которым за 20 минут до иммобилизации внутрибрюшинно вводили диметилсульфоксид в дозе 180 мг на 100 г массы. Для моделирования стресса крыс подвергали вибрационно-шумовому воздействию, параллельно с этим крыс подвергали обездвиживанию, привязывая за конечности спиной к неподвижной опоре на 40 мин. Величину стресса определяли по уровню адреналина и карбонилированных белков в крови. Исследование проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Результаты. Исследование показало, что введение диметилсульфоксида взрослым крысам способствовало нормализации у них содержания глюкозо-6-фосфата, пирувата и лактата при стрессе. Концентрация глюкозы и молочной кислоты в печени животных данной группы становилась на 45 % ($p < 0,05$) и 48 % ($p < 0,05$) ниже, чем у крыс, которым перед иммобилизационным стрессом препарат не вводился. В то время как диметилсульфоксид не вызывал эффекта на содержание глюкозы в печени. У старых крыс, подвергнутых иммобилизованному стрессу, предварительное введение диметилсульфоксида предупреждало накопление молочной кислоты в печени. Кроме того, у этих же животных под влиянием антиоксиданта происходило увеличение концентрации глюкозо-6-фосфата, фосфоенолпирувата и пировиноградной кислоты на 80 % ($p < 0,05$), 56 % ($p < 0,05$) и 72 % ($p < 0,05$), по сравнению с величиной у крыс контрольной группы. Содержание глюкозы при этом не изменялось.

Выводы. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что торможение свободнорадикальных механизмов при введении диметилсульфоксида приводит к зависимому от возраста влиянию на состояние гликолиза в печени взрослых и старых крыс при иммобилизованном стрессе. При этом у взрослых крыс происходит ограничение интенсивности гликолиза, что подтверждается уменьшением глюкозо-6-фосфата и молочной кислоты в печени при иммобилизационном стрессе, а также увеличением соотношения концентраций глюкоза/глюкозо-6-фосфат, глюкоза/лактат и уменьшением показателя глюкозо-6-фосфат/пируват в печени.

Гладкова Ю.К., Бабушкина И.В.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ БЛЕФАРИТАМИ
И ВИДОВЫМ СПЕКТРОМ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
ВЫДЕЛЕННЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ**

(Научный руководитель – д.б.н. Белова С.В.)

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии
(Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)
Клиника глазных болезней (Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)
Саратов, Российская Федерация

Введение. Хронические блефариты (ХБ) – одна из самых распространенных групп заболеваний глаз воспалительного генеза, являющихся основной причиной осложнений после рефракционных и катаральных вмешательств. Наиболее частыми возбудителями ХБ являются *St. aureus* и *St. epidermidis*. В последние годы отмечается расширение видового спектра возбудителей ХБ и селекция антибиотикорезистентных штаммов, что может оказывать влияние на особенности иммунных реакций пациентов и должно учитываться при разработке терапевтических стратегий.

Цель. Изучить взаимосвязь между показателями гуморального иммунитета, видовым спектром и антибиотикорезистентностью выделенных штаммов бактерий – возбудителей хронических блефаритов.

Материал и методы. У 65 пациентов с ХБ длительностью не менее 7,4 мес. изучены мазки конъюнктивы, соскобы с роговицы не ранее чем через 7 дней после

завершения местной антибактериальной терапии. Выделение и идентификация возбудителей ХБ проведена в соответствии с Приказом № 535 МЗ РФ. Материал помещали в транспортные системы со средой Stuart Transport Medium с последующими высевами на дифференциально-диагностические и селективные среды. Видовая принадлежность выделенных штаммов определена на анализатор BBLTM Crystal с применением наборов Becton Dickinson (США): Enteric/Nonfermenter и Gram Positive ID Kit. MRSA выявлены на основании методики HiMedia (Индия): «MeReSa Agar Base MRSA Alert». В сыворотке крови пациентов и 10 здоровых лиц иммунотурбидиметрическим методом определены концентрации IgA, IgM, IgG. Применяя пакет Statistica 10.0, сравнивали полученные данные с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проведен с вычислением коэффициента Пирсона (R). Учтены результаты при $p < 0,05$.

Результаты. В результате исследований монокультура была выявлена в 46 % наблюдений, в 10 % составили микробные ассоциации. Грамположительная кокковая флора встречалась в 54 % случаев, преобладающие большинство *Staphylococcus spp.* составили коагулазопозитивные (*St. aureus*) и коагулазонегативный (*St. epidermidis*). Другие представители грамположительной флоры по высеваемости не превышали 7 %. *Staphylococcus spp.* встречался в качестве самостоятельного возбудителя хронических блефаритов, и лишь в 6 % случаев он образовывал микробные ассоциации. В двух клинических наблюдениях были выделены штаммы мецитиллин-резистентного золотистого стафилококка MRSA. Обнаружение *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans* носили единичный характер. В состав ассоциаций преимущественно (10 % всех наблюдений) входили представители семейства *Enterobacteriaceae spp.* При ХБ выявлено повышение ($p < 0,05$) сывороточных уровней IgM до 1,72 (1,69; 1,87) г/л против нормальных значений 1,11(0,7;1,13) г/л. У пациентов с ХБ отмечали сильную ($p < 0,01$) положительную взаимосвязь ($R=0,71$) между носительством MRSA и концентрацией IgM в сыворотке крови.

Выводы. Хронические блефариты характеризуются нарушениями количественного соотношения основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих в сыворотке крови, находящихся в зависимости от этиологической структуры и антибиотикорезистентности возбудителей.

Глазунов И.В.

АФФЕКТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ ПЕРЕД ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

(Научные руководители – д.м.н., проф. Осиков М.В., д.м.н., проф. Силаев М.А.)

Южно-Уральский государственный медицинский университет

Челябинск, Российская Федерация

Введение. Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) является эффективным методом лечения пациентов с гонартрозом, направленным на восстановление функции сустава и снижение болевого синдрома. Длительно существующий болевой синдром вместе с ограничением мобильности существенно снижают качество жизни больных гонартрозом и приводят к формированию аффективных расстройств. Доказана связь между предоперационной тревогой и депрессией и выраженностью болевого синдрома в послеоперационном периоде

после ТЭКС, чувством удовлетворенности пациента и качеством реабилитации. Поэтому необходим предоперационный скрининг пациентов и проведение профилактики развития аффективных расстройств в периоперационном периоде.

Цель. Изучить аффективный статус пациентов с гонартрозом перед ТЭКС.

Материал и методы. Были обследованы 65 пациентов за 2-6 часов перед операцией: 8 мужчин и 57 женщин в возрасте от 52 до 80 лет, находившиеся на лечении в травматологическом отделении №1 ГБУЗ ЧОКБ. Для оценки аффективного статуса использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADs). 0-7 баллов считали нормой, 8-10 баллов – субклинически выраженной тревогой/депрессией, более 11 баллов – клинически выраженной тревогой/депрессией. При использовании статистического анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе данных у 15 (23 %) пациентов обнаружена субклинически выраженная тревога, у 9 (14 %) – клинически выраженная тревога. У 12 (18 %) пациентов – субклинически выраженная депрессия, у 9 (18 %) – клинически выраженная депрессия. При этом только у 2 (3 %) пациентов наблюдались одновременно признаки клинически выраженных тревоги и депрессии, а у 7 (11 %) пациентов – субклинически выраженных тревоги и депрессии. Одновременные отклонения от нормы наблюдались только у пациентов женского пола. При этом у женщин также отмечалось большее количество баллов тревоги 7 (5; 8) по HADs ($p < 0,05$). Обнаружена отрицательная связь между возрастом пациентов и количеством баллов тревоги по HADs ($R = -0,31$).

Выводы. Тревога и депрессия являются распространенными расстройствами у пациентов с гонартрозом перед ТЭКС. Женщины более предрасположены к отклонению от нормы тревоги по HADs и к одновременным расстройствам тревоги и депрессии. С возрастом достоверно снижается количество баллов тревоги, которые набирают пациенты по HADs. Полученные данные свидетельствуют о необходимости предоперационного скрининга пациентов перед ТЭКС с целью выявления аффективных расстройств, назначения профилактических мероприятий и контроля их эффективности в послеоперационном периоде.

Горзий Т.С.

ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНОГО ОТВЕТА У ЛЮДЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ ЛИЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Денисенко Н.П.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Психоэмоциональный стресс является постоянным компонентом жизни современного человека, что может способствовать развитию разных форм психосоматической патологии. Индивидуальные особенности адаптации определяются многими характеристиками, одной из таковых является полоролевая идентичность. На сегодняшний день становится актуальным исследование данных особенностей с учетом гендерных психологических характеристик.

Цель. Выявление особенностей адаптивного ответа в зависимости от маскулинных-фемининных свойств личности в условиях психоэмоционального стресса.

Материал и методы. В исследовании участвовали 83 здоровых волонтера обоего пола в возрасте от 18 до 25 лет. Оценивали полоролевою идентичность с помощью опросника Сандры Бэм (Sandra L. Bem, 1974); компоненты жизнестойкости: вовлеченность, контроль, принятие риска с помощью теста Мадди (S. Maddi, 1984). Вариабельность сердечного ритма (ВСР) оценивали с помощью ритмокардиографии (пакет прикладных программ «КардиоКит»). Все исследования проводили дважды: в исходном состоянии (в межсессионный период) и в ситуации психоэмоционального напряжения (непосредственно при сдаче экзамена). Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических (Вилкоксона–Уайта, Шапиро–Уилкса) методов.

Результаты. Все волонтеры были разделены на 2 группы: 1-я – 35 мужчин (42 %) и 2-я – 48 женщин (58 %); в каждой выделены 3 подгруппы: с преобладанием маскулинных (1а – 18 % мужчин, 2а – 10 % женщин), фемининных (1б – 16 % мужчин, 2б – 38 % женщин), андрогинных (1в – 66 % мужчин, 2в – 52 % женщин) свойств личности.

При исследовании трех автономных компонентов жизнестойкости (вовлеченность, контроль и принятие риска) было выявлено, что наиболее выраженными они были у лиц 1а подгруппы (45,4 [40-53] б., 43 [37-48] б., 22 [18-24] б. соответственно). Интересно отметить, что у исследуемых 1б подгруппы отмечались наиболее низкие показатели вовлеченности – 28,2 [13-20] б.

При оценке ВСР обнаружено, что в группах андрогинных мужчин и женщин вегетативный показатель ритма (ВПР) был наибольшим (6[6-7] у.е. и 7[6-7] у.е. соответственно), что отражало активацию симпатической регуляции ($p < 0,05$). Показатель активности регуляторных систем (ПАРС) у мужчин-маскулинов был довольно низким (2[2-3] у.е., $p < 0,01$), что свидетельствовало об оптимальном функциональном напряжении, тогда как в остальных группах исследуемых оно было умеренным.

Эмоциональный стресс вызвал выраженное напряжение регуляторных систем у андрогинов: ПАРС составил 7 у.е. и у мужчин, и у женщин. У лиц 1б подгруппы отмечались высокие значения показателя вегетативного ритма (ВПР) до 9[7-10] у.е. и индекса вегетативного равновесия (ИВР) до 422[313-501] у.е., что свидетельствовало о выраженной централизации управления сердечным ритмом.

Возрастание уровня кортизола в крови отмечалось у всех исследуемых во время эмоционального стресса, однако наибольшие значения достоверно отмечались в подгруппах андрогинных (562 [409,7-653,3] нмоль/л) и фемининных мужчин (625,6 [496,3-628,6] нмоль/л), а также маскулинных женщин (633,8 [372,6-660,8] нмоль/л).

Вывод. У лиц обоего пола с преобладанием андрогинных свойств личности и у фемининных мужчин выявленные особенности функционального состояния организма стали более выраженными в условиях эмоционального стресса.

Грифлюк А.В.
**ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ ПРИВОДЯТ
К ДЛИТЕЛЬНЫМ НАРУШЕНИЯМ
СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС**

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

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Фебрильные судороги (ФС) являются распространенным неврологическим нарушением в раннем возрасте. В большинстве случаев ФС являются непродолжительными и без повторных эпизодов, но, несмотря на это, воздействие таких приступов на развивающийся мозг может оказаться существенным. В частности, ФС могут стать причиной нарушения когнитивных функций – обучения и памяти, основным механизмом которых является синаптическая пластичность. В гиппокампе синаптическая пластичность обусловлена активацией NMDA-рецепторов, субъединичный состав которых изменяется на ранних стадиях постнатального онтогенеза.

Цель. Изучение влияния ФС на формирование долговременной синаптической потенциации (ДВП) и анализ динамики морфологических изменений в гиппокампе крыс разных возрастов.

Материал и методы. Исследование проведено на самцах крыс Вистар. В возрасте 10 дней у животных повышали температуру тела с использованием регулируемого потока нагретого воздуха (46-47 °С), что провоцировало развитие ФС. Контрольную группу составляли животные, которые в аналогичном возрасте были отсажены от самки, но не подвергались гипертермии. Для электрофизиологических исследований переживающие горизонтальные срезы мозга (400 мкм) получали от животных двух возрастов: 21-23 дня (ювенильный возраст) и 51-55 дней (пубертатный период развития). Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) отводили от радиального слоя поля СА1 гиппокампа. ДВП вызывали двумя видами стимуляции: тета-стимуляция (ТС, 5 пачек по 5 импульсов частотой 100 Гц, с интервалом 200 мс между пачками, подававшаяся 5 раз каждые 10 с) и высокочастотная стимуляция (ВЧС, пачка частотой 100 Гц в течение 1 секунды, подававшаяся 3 раз каждые 20 секунд). Регистрацию пВПСП после стимуляции производили в течение 60 мин. В работе использовались блокатор NMDA-рецепторов МК-801, блокатор GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов ифенпродил, коагонисты NMDA рецепторов – D-серин и глицин. Для анализа динамики морфологических изменений срезы гиппокампа (20 мкм), полученные от крыс разных возрастов (12 дней, 23 дня и 55 дней), окрашивали тионином по методу Ниссля.

Результаты. У контрольных животных ювенильного возраста и ТС, и ВЧС приводила к выраженной ДВП. Наклон восходящей фазы пВПСП увеличивался в $1,50 \pm 0,12$ и $1,63 \pm 0,08$ раз соответственно. МК-801 полностью блокировал выработку ДВП независимо от типа стимуляции, что подтверждает NMDA-зависимый механизм индукции. При действии ифенпродила выработка ДВП сохраняется. У ювенильных крыс экспериментальной группы при обоих типах стимуляции наблюдается снижение уровня выработки ДВП ($1,24 \pm 0,09$ и $1,32 \pm 0,08$); наблюдается, как и у контрольных животных, NMDA-зависимый механизм индукции, но

выработка ДВП обусловлена GluN2B-содержащими NMDA-рецепторами, т.к. полностью блокируется ифенпродилом. Такие же нарушения наблюдаются и у животных, достигших пубертатного периода развития. Ослабление индукции ДВП может быть связано с недостаточной активацией NMDA-рецепторов, поэтому была проведена серия экспериментов с коагонистами этих рецепторов. И глицин, и D-серин повышали уровень выработки ДВП у экспериментальных животных. Нарушения синаптической пластичности сопровождались морфологическими изменениями в разных отделах гиппокампа крыс.

Выводы. Таким образом, полученные данные отражают негативное влияние непродолжительных ФС, протекающих в раннем постнатальном онтогенезе, на синаптическую пластичность, причем такие нарушения сохраняются длительный период.

Гуломжонов А.Г.¹, Абдуллаева Г.Ж.², Хамидуллаева Г.А.²
**ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
COVID-19 НА ПОЧЕЧНУЮ ФУНКЦИЮ
У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

(Научный руководитель – д.м.н. Абдуллаева Г.Ж.)

¹Сибирский государственный медицинский университет

Томск, Российская Федерация

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
Ташкент, Узбекистан

Введение. Проблема артериальной гипертензии (АГ) остается краеугольным камнем в кардиологии. Она относится к ведущим факторам риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, диагностируется у трети населения нашей планеты и ежегодно приводит к гибели почти 10 млн человек. Пациенты, страдающие АГ, входят в группу риска и уязвимы для коронавирусной инфекции (COVID-19). Следует отметить, что почки являются одними из органов-мишеней, так как они в большей степени повреждаются при COVID-19.

Цель. Изучить состояние функции почек у больных с артериальной гипертензией после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Обследовано 25 больных АГ I-III степени (ESH/ESC 2018) от 30 до 70 лет (средний возраст $54,8 \pm 12,79$ лет). У всех пациентов диагноз «COVID-19» подтвержден ПЦР-тестом. Средняя длительность АГ составила $9,8 \pm 5,1$ года. Измерение уровня креатинина в сыворотке крови проводилось ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле EPI. Уровень микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче определяли методом ферментативного анализа на биохимическом анализаторе «DaytonaTM» фирмы «Rendox» (Великобритания). Соотношение МАУ/креатинин мочи рассчитывали по общепринятой формуле. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ из пакета Microsoft Office Excel-2007 и Statistics 10.0 для Windows.

Результаты. Среди обследованных больных ($n=25$, 13 женщин и 12 мужчин). Средний возраст больных составил $54,8 \pm 12,79$ лет, длительность АГ – $9,8 \pm 5,1$ лет.

До перенесенной коронавирусной инфекции систолическое АД (САД) составило $147,5 \pm 11,88$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $87,91 \pm 6,58$ мм рт. ст. В дальнейшем пациенты были разделены в три группы с учетом возраста: I группу составили пациенты в возрасте 18-44 года ($n=5$), II группу – 45-59 лет ($n=12$), III группу – 60-74 года ($n=8$).

В целом по группе анализ биохимических показателей функционального состояния почек выявил тенденцию к незначительному повышению уровня креатинина крови, МАУ, увеличению соотношения МАУ/креатинин мочи, а также к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, уровень креатинина крови составил $78,7 \pm 31,3$ мкмоль/л до заболевания и $87,3 \pm 15,31$ мкмоль/л после заболевания ($p > 0,05$); уровень МАУ составил $22,4 \pm 26,3$ мг/л и $33,5 \pm 46,17$ мг/л соответственно при $p > 0,05$. Следует отметить, уровень МАУ после перенесенной инфекции стал превышать нормативные значения. Так, в возрастной группе (18-44 лет) до заболевания МАУ не превышал нормативные значения, а после перенесенной инфекции был выше 30 мг/л у 20 % пациентов, тогда как в группе 45-59 лет до заболевания уровень МАУ превышал нормативные значения у 33 %, после – у 50 % пациентов, в группе 60-74 лет – у 12,5 % и 25 % пациентов соответственно. Было отмечено увеличение соотношения МАУ/креатинин мочи, причем после перенесенной инфекции этот показатель превысил нормативные значения: $28,2 \pm 43,6$ мг/г креатинина до заболевания и $43,6 \pm 48,8$ мг/г креатинина после заболевания ($p > 0,05$). СКФ после перенесенной инфекции снизилась, но различия не носили достоверный характер: $93,6 \pm 44,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ до заболевания и $79,73 \pm 17,57$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ после заболевания ($p > 0,05$).

Аналогичный анализ с учетом возрастных особенностей не показал особых различий по динамике МАУ и СКФ. Однако следует отметить, что соотношение МАУ/креатинин значительно увеличилось в возрастной группе 45-59 лет: $8,7 \pm 11,19$ мг/г креатинина до заболевания и $54,58 \pm 64,87$ мг/г креатинина после перенесенной инфекции ($p = 0,025$). Тогда как в возрастной группе 18-44 года и 60-74 года этот показатель увеличился, но не достоверно.

Выводы. Таким образом, проведенное нами исследование выявило лишь тенденцию к ухудшению показателей функционального состояния почек у больных АГ после перенесенной коронавирусной инфекции независимо от возраста.

Демакова Н.В., Петина Д.В., Краснова М.В.
**ИМПЕДАНСОМЕТРИЯ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ
ТРЕТИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ
АЛИМЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ**

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Ивкин Д.Ю.)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. При исследовании алиментарного ожирения необходимо точное измерение композиционного состава тела. Несмотря на то, что количественный магнитный резонанс и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия были признаны эффективными для определения композиционного состава тела, прове-

дение их требует большого и дорогостоящего оборудования. Биоимпедансометрическая спектроскопия (БИС) позволяет измерить общее количество воды в организме, массу тела без жира и массу жира, при этом имеет небольшую стоимость относительно других методов анализа, достаточно прост и не требует инвазивного вмешательства.

Цель. Оценка эффективности импедансометрии для определения третичной конечной точки смоделированного алиментарного нарушения.

Материал и методы. В качестве тест-системы были использованы крысы-самцы линии Brown Norway начальной массой $217,14 \pm 5,76$ г ($M \pm SED$), возраст – 3 месяца.

Моделирование алиментарного ожирения проводилось с помощью гиперкалорийной высокожировой диеты. Она состояла из стандартного корма (СК) (63 %), топленого свиного жира (19 %), сахарозы (10 %) и изолированного соевого белка (8 %). Животных рандомизировали на две экспериментальные группы: 1 группа – контрольная, получавшая СК ($N=10$); 2 группа – крысы, получавшие гиперкалорийный корм (ГК) ($N=17$).

До начала гиперкалорийной диеты и спустя 3 месяца диеты проводили анализ изменения массы тела животных. На третий месяц проводили БИС с определением общего содержания воды в организме (TBW, %), объема внутри- и межклеточной жидкости (ECF, %; ICF, %), массы тела без жира (FFM, %), массы жира (FM, %) и индекса массы тела (BMI) с помощью спектроскопического импедансометра (ImpediVet BIS1, США). Животные наркотизировались сочетанием золетила (25 мг/кг) с ксилазином (10 мг/кг) и помещались на нагреваемую платформу для поддержания температуры тела. Выполняли три последовательных измерения с интервалом в 3 секунды. Статистический анализ данных выполняли в программе «GraphPad Prism 8» с использованием непараметрического статистического критерия Манна–Уитни.

Результаты. Прирост массы тела на обычном корме составил 26,73 %, на ГК – 56,68 % в течение 3 месяцев. Таким образом, крысы, получавшие ГК, весили на 23,64 % больше, чем животные на СК. Содержание жировой ткани в организмах животных обеих групп отличалось более, чем в 2 раза: $15,98 \pm 3,25$ г у крыс на СК и $35,32 \pm 1,75$ ($P=0,0003$) у крыс на ГК соответственно. У животных, получавших СК, масса тела без жира в 1,3 раза больше, чем у получавших ГК – $84,02 \pm 3,25$ % и $64,68 \pm 4,02$ % ($P=0,0003$) соответственно. Более низкий % TBW ожиревших крыс $49,58 \pm 1,28$ % ($P=0,0004$) в сравнении с % TBW в группе, получавший СК $61,32 \pm 2,45$ %, свидетельствовал о том, что процессы старения в данной группе протекали быстрее. Показатель ECF у ожиревших крыс был больше, чем у животных на СК: $49,04 \pm 0,63$ % ($P=0,0283$) и $46,10 \pm 0,83$ % соответственно. При этом у животных, получавших СК, % ICF был выше $53,90 \pm 0,81$ %, чем у крыс на ГК $50,96 \pm 0,71$ % ($P=0,0283$) соответственно. Индекс массы тела животных, получавших СК, составил $8,631 \pm 0,3404$, а у животных на ГК – $10,08 \pm 0,2734$ ($P=0,0039$).

Выводы. Развитие ожирения характеризуется увеличением массы тела, массы жира, ИМТ, снижением безжировой массы относительно общей массы тела, развитием обезвоживания по внутри- или внеклеточному типу.

Метод импедансометрии показал себя информативным и отвечающим целям и задачам, преследуемым исследователем при моделировании алиментарного ожи-

рения, и представляет собой отличную альтернативу другим методам анализа, будучи воспроизводимым в динамике, менее трудозатратным и дорогостоящим.

Дёмина А.В., Коваленко А.А, Антонова И.В., Смоленский И.В., Захарова М.В.
**ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРА МЕТАБОТРОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
ГЛУТАМАТА 5-ГО ТИПА В ПЕРИОД ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА
УСИЛИВАЕТ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС
В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ**

(Научный руководитель – д.б.н., Зайцев А.В.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Эпилепсия – тяжёлое хроническое неврологическое заболевание, в трети случаев трудно поддающееся лечению, что провоцирует поиск новых методов терапии. В качестве перспективного подхода рассматривается превентивная терапия эпилепсии в период эпилептогенеза в группах риска. Патогенетической основой эпилептических припадков считается нарушение баланса между возбуждающими и тормозными процессами в мозге. Метаботропные рецепторы глутамата (mGluR) как модуляторы работы глутаматергического синапса являются перспективной мишенью для разработки новых методов лечения эпилепсии. Ранее в работах Domin с соавторами (Pharmacolo Rep, 2010) было показано, что применение блокатора mGluR5 способствует снижению гибели нейронов гиппокампа в модели каинатных судорог.

Цель. Анализ экспрессии генов mGluR1 и mGluR5 (I группа, способствует повышению активности NMDA-рецепторов) и mGluR3 (II группа, способствует снижению активности NMDA-рецепторов) и оценка антиэпилептогенного эффекта антагониста mGluR5 и его влияния на психоневрологические нарушения в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии у крыс.

Материал и методы. У 7-недельных самцов крыс Вистар инициировали судороги последовательным введением хлорида лития (127 мг/кг) и затем через сутки пилокарпина (до 40 мг/кг, по 10 мг/кг каждые полчаса до развития 4-й стадии тяжести судорог по шкале Racine). В первой части исследования производили забор образцов мозга на 3 и 7 день после индукции. Анализ экспрессии генов в гиппокампе проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Во второй части исследования проводили терапию антагонистом mGluR5 (MTEP, 1 мг/кг) в первые пять дней после индукции судорог (первая инъекция через 1,5 часа после остановки судорог, всего 6 инъекций). Затем в хроническую фазу модели (через 6 недель после индукции судорог) оценивали наличие спонтанных рецидивирующих судорог, а также поведение крыс в следующих тестах: открытое поле, черно-белая камера, предпочтение раствора сахарозы, распознавание новых объектов, лабиринт Барнса и условно-рефлекторное замирание (Fear conditioning).

Результаты. Выявлено увеличение экспрессии генов mGluR3 и 5 на 3-й день в дорзальном и вентральном гиппокампе и снижение экспрессии гена mGluR1 на 3-й день в дорзальном гиппокампе и на 7-й – в вентральном. Так как активация mGluR5, экспрессия которого повышена, может способствовать повышению активности NMDA-рецепторов и тем самым способствовать эпилептизации мозга,

для осуществления терапии был выбран МТЕР. Однако введение МТЕР в период эпилептогенеза не привело к снижению тяжести спонтанных рецидивирующих судорог или вероятности их формирования. Более того, при анализе поведенческих нарушений в хроническую фазу модели в группе крыс, получавших МТЕР, выявлено повышение тревожности и более выраженное депрессивно-подобное поведение. На нарушения когнитивных функций МТЕР не оказал значимого влияния.

Выводы. Таким образом, в период эпилептогенеза выявлены разнонаправленные изменения экспрессии генов mGluR1, 3 и 5 в гиппокампе крыс после литий-пилокарпиновых судорог, при этом блокада mGluR5, экспрессия которого возрастает после судорог, не влияет на неврологические нарушения и, напротив, может способствовать усилению тревожно-депрессивного поведения у крыс в хроническую фазу модели.

Финансирование работы: РНФ 16-15-10202.

Дергачева Д.И.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ ПРОТЕОМА ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК КРЫС, ВЫЗВАННОЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

(Научный руководитель – к.б.н. Дерябина Ю.И.)

Федеральный исследовательский центр

«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

Москва, Российская Федерация

Введение. Острый токсический гепатит является заболеванием печени, возникающим вследствие приема высокой дозы препаратов, обладающих гепатотоксическими свойствами. В качестве гепатотоксиканта использовали тиоацетамид (ТАА) (внутрибрюшинное введение), а терапевтических агентов – биологически активные полифенолы (ПФ) ресвератрол (РСВ), дигидромирицетин (ДГМ) и пиносильвин (ПС), которые, по данным литературы, характеризуются противовоспалительными, гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами.

Цель. Определить мишени гепатотоксиканта в протеоме печени и почек при острой гепатопатологии и сравнить терапевтические эффекты РСВ, ДГМ и ПС.

Материал и методы. В качестве лабораторной модели использовались самцы крыс линии Wistar весом 270-300 г. Заболевание инициировалось двукратным внутрибрюшинным введением ТАА в концентрации 350 мг/кг веса с интервалом в 48 часов. Крысы, находящиеся на терапевтической коррекции, получали ПФ перорально через зонд в течение 7 дней до первой инъекции и далее на протяжении всего времени эксперимента. Выведение животных из эксперимента осуществляли на следующий день после второй инъекции. Животные были разделены на 5 групп (n=5): 1 – интактная (обычный рацион), 2 – контрольная (обычный рацион+ТАА), 3 – группа, получающая РСВ (15 мг/кг веса+ТАА), 4 – ДГМ (10 мг/кг веса+ТАА), 5 – ПС (2 мг/кг веса+ТАА). Биоптаты тканей отбирали при вскрытии животных. Разделение белков осуществлялось методом двумерного электрофореза с последующей идентификацией с помощью масс-спектрометрии (MALDI).

Результаты. При индукции гепатопатологии наблюдалось значительное увеличение индекса массы печени (в 1,6 раза) и увеличение индекса массы почек

(в 1,2 раза). Анализ протеома печени показал, что при введении ГАА появлялись фракции, содержащие NADH дегидрогеназу (1 альфа субкомплекс субъединица 5), вероятно, вследствие разрушения митохондрий и АТФазы V типа (субъединица G1). Увеличивалось количество и появлялись дополнительные фракции у перокси-редоксина-1 и глутатион S-трансферазы, уменьшалось количество цитохрома b5. Наилучший терапевтический эффект показал ПС, обеспечивая уменьшение размеров пятен, содержащих компоненты NADH дегидрогеназы и АТФазы V, и снижение количества пероксиредоксина-1. При действии ДГМ возрастало количество цитохрома b5, но по остальным параметрам улучшений не наблюдалось. РСВ по эффективности занимал промежуточную позицию между ПС и ДГМ. Анализ протеома почек показал, что введение ГАА приводило к разрушению митохондриальных белков и белков, вовлеченных в биоэнергетические процессы (пируваткарбоксилазы, сукцинат-СоА лигазы, АТФ-синтазы). Также снижалось содержание серотрансферрина, глутатион S-трансферазы, фракции, содержащей смесь белков: связывающего жирные кислоты (БСЖК) и 2-иминобутаноат/2-иминопропионат дезаминазы. Терапия ПС обуславливала увеличение количества сукцинат-СоА лигазы, глутатион S-трансферазы, серотрансферрина. При приеме ДГМ наблюдалась тенденция к увеличению количества смеси белков БСЖК+2-иминобутаноат/2-иминопропионат дезаминазы и АТФ-синтазы.

Выводы. Эффективность терапии полифенолами при гепатопатологии уменьшается в ряду пиносильвин → ресвератрол → дигидромирицетин. Эффекты, оказываемые ПС и РСВ, схожи, но не идентичны.

Джалилова Д.Ш., Косырева А.М.

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У САМЦОВ КРЫС ВИСТАР

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

Научно-исследовательский институт морфологии человека
Москва, Российская Федерация

Введение. Исходная устойчивость организма к гипоксии зависит от многих факторов, в том числе от возраста. Кроме того, устойчивость к кислородной недостаточности определяет различия в тяжести течения локальных и системных воспалительных реакций, что обусловлено взаимодействием двух ключевых факторов – HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor) и NF-κB (Nuclear Factor-κB). Высокая устойчивость новорожденных к гипоксии и увеличение уровня окислительного стресса в постнатальном онтогенезе продемонстрированы многими исследователями. Однако работы по изучению экспрессии ключевого фактора, обеспечивающего реакцию на гипоксическое воздействие – HIF в разных возрастных периодах во взаимосвязи с тяжестью течения системной воспалительной реакции, в литературе не представлены.

Цель. Определить возрастные различия устойчивости к гипоксии во взаимосвязи с выраженностью морфологических проявлений индуцированной липополисахаридом системной воспалительной реакции у самцов крыс Вистар.

Материал и методы. Работа выполнена на новорожденных, препубертатных и половозрелых самцах крыс Вистар (n=66). У первой группы животных трех возрастных периодов определяли «время жизни» в барокамере на критической высоте 11500 м до бокового положения и признаков асфиксии. У второй группы животных в печени оценивали содержание белков HIF-1 и PHD2, а также продукцию провоспалительных (TNF- α и IFN- γ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов клетками селезенки. В сыворотке крови методом FORT/FORD определяли показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Третьей группе животных всех возрастных групп внутрибрюшинно вводили липополисахарид (ЛПС) *E. coli* O26:B6 в дозе 15 мг/кг, через 24 ч животных выводили из эксперимента. Методом иммуноферментного анализа оценивали содержание С-реактивного белка, неоптерина и эндотоксина в сыворотке крови. Проводили морфометрическое исследование печени и легких. Статистическую значимость результатов оценивали критериями Крускала–Уоллиса и Данна.

Результаты. Выявлены возрастные различия в устойчивости к гипоксии, характеризующиеся различными уровнями HIF-1 и PHD2 в печени. Установлено, что у новорожденных крыс низкое содержание белка HIF-1 и высокое – пролилгидроксилазы PHD2. По сравнению с новорожденными и препубертатными животными у половозрелых крыс выявлено высокое содержание белка HIF-1, сочетающееся с низким уровнем активности PHD2. Показатели свободнорадикального окисления были наибольшими у половозрелых крыс. Показано, что препубертатные животные являются наименее устойчивыми к гипоксии и характеризуются наименьшим «временем жизни» на критической высоте. У препубертатных животных активность PHD2 статистически значимо уменьшается по сравнению с новорожденными крысами, однако содержание белка HIF-1 не изменяется.

Через 24 ч после введения ЛПС у препубертатных крыс выявлены наиболее выраженные проявления системной воспалительной реакции в печени, повышение уровня эндотоксина и маркеров острой фазы воспаления – неоптерина и С-реактивного белка. По-видимому, у животных данного возрастного периода это связано со сниженной устойчивостью к гипоксии, а также функциональной незрелостью иммунной системы. Наименее выраженные проявления системной воспалительной реакции обнаружены у новорожденных животных, что обусловлено их наибольшей устойчивостью к гипоксии.

Выводы. Таким образом, выявлены возрастные различия в устойчивости к гипоксии, которые во многом определяют тяжесть течения системной воспалительной реакции, индуцированной введением ЛПС. Показано, что препубертатные животные являются наименее устойчивыми к гипоксии и характеризуются наименьшим «временем жизни» на критической высоте в барокамере, при этом проявления системной воспалительной реакции у них наиболее выражены.

Егорская А.Т., Егорская Е.Т.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОКСИИ У ПОТОМСТВА КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(Научные руководители – д.м.н., проф. Карпова И.Ю., д.м.н., проф. Потемина Т.Е.)

Приволжский исследовательский медицинский университет

Нижегород, Российская Федерация

Введение. Гипоксия, как в антенатальном периоде, так и в постнатальном, ведет к развитию многих патологических процессов, вследствие чего является одним из ведущих предикторов развития заболеваний. В основе повреждающего действия гипоксии лежат структурные изменения в сосудистом и нервном регуляторных звеньях.

Цель. Выявить морфологические постгипоксические изменения стенки толстой кишки.

Материал и методы. Исследование проводили на экспериментальной модели потомства крыс. 24 самки белых беспородных крыс массой 156-230 г, в возрасте от 4 до 10 месяцев были разделены на 4 группы, по 6 самок в каждой. Группе I осуществляли гипоксию в I триместре беременности (1-я неделя), II – во II (2-я неделя), III – в III (3-я неделя), IV – в течение всего антенатального периода (21 день). Группа V (6 самок) была контрольной, в которой гипоксию в течение всей беременности не проводили. Моделирование хронической гипобарической гипоксии осуществляли с помощью вакуумной проточной барокамеры, условия которой соответствовали подъему на высоту 5 км со скоростью 25 м/сек на 40 минут 7 дней. После родоразрешения потомство выводили из эксперимента. Экспериментальное исследование проводили в соответствии с законодательством РФ и этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Изучение структуры образцов нисходящего отдела ободочной кишки потомства проводили с помощью электронной микроскопии (Morgagni 268D, FEI, США).

Результаты. У потомства крыс I группы отмечали наличие в слизистой оболочке интерэпителиальных лимфоцитов, митотической активности эпителиоцитов, миелиноподобных структур, гипертрофированного комплекса Гольджи в бокаловидных клетках. В фибробластах собственной пластинки слизистой оболочки наблюдали гомогенизацию плазмалеммы, просветление цитоплазмы и матрикса митохондрий, выраженное расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, уменьшение количества рибосом, деструкцию крист. Единичные эритроциты, лимфоциты, эозинофилы, макрофаги обнаружены в подслизистой основе. Также было выявлено митотическое состояние клеток соединительной ткани, нарушение ультраструктуры нервных волокон. Базальная мембрана сосудов микроциркуляторного русла частично разволокнена или гомогенизирована; в эндотелии присутствовали многочисленные везикулы, митохондрии с просветлением матрикса. В 36 % гемокapилляров выявлено нарушение ультраструктуры.

У потомства крыс II группы имелись сходные изменения: эпителий с наличием эпителиоцитов в состоянии митоза, эндокриноцитов, многочисленных бокаловидных клеток; увеличение межклеточных пространств в базальной части клеток. Отек интерстиция отмечали в собственной пластинке слизистой и в подслизистой

основе. В межклеточном пространстве присутствовали нейтрофилы. Базальная мембрана сосудов значительно разволокнена; в эндотелии плазматических капилляров выявлены митохондрии с деструкцией крист. В 33 % сосудов – нарушение ультраструктуры.

У потомства крыс III группы изменения аналогичные. Однако нарушение ультраструктуры отмечали в 50 % сосудов, что привело к перикапиллярному отеку.

Выводы. Таким образом, проведенное электронно-микроскопическое исследование морфологических постгипоксических изменений стенки нисходящего отдела ободочной кишки показало наличие как процессов адаптации, так и деструкции у потомства всех экспериментальных групп крыс. В сосудах микроциркуляторного русла отмечали увеличение степени нарушений со значительным ростом деструктивных изменений, которые были выражены в III триместре.

Емельянова К.В.

**ПИТАНИЕ СТУДЕНТОВ КАК ФАКТОР,
ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЙ К РАЗВИТИЮ
ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА**

(Научный руководитель – асс. Яшин С.С.)

Самарский государственный медицинский университет
Самара, Российская Федерация

Введение. В настоящее время в подавляющем большинстве стран мира хронический гастрит является часто встречающимся и распространенным заболеванием. По данным Министерства здравоохранения, в России общее число людей, имеющих гастрит, за последние пять лет возросло на 7 %. Одной из главных причин возникновения данной патологии у молодых людей – неправильный режим питания: употребление плохо разжеванной пищи, поспешная еда, употребление продуктов питания с минимальным содержанием жидкости и т.д. Этот вопрос является довольно актуальным, поскольку хронический гастрит имеет этиологическую связь с язвенной болезнью желудка; несмотря на то, что прогноз в основном благоприятен, заболевание негативно отражается на качестве жизни.

Цель. Определение влияния особенностей питания студентов на развитие хронического гастрита.

Материал и методы. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе были выявлены респонденты, имеющие в анамнезе хронический гастрит, и потенциально здоровые студенты. В рамках второго этапа с учетом предыдущих данных было опрошено 230 студентов СамГМУ в возрасте от 20,6±2,3 лет (соотношение мужчин и женщин 1,4:1). Разработанная анкета содержала 20 вопросов (более 30 вариантов ответа), которые были отобраны для достижения цели настоящего исследования. Анкетно-опросный метод проводился с использованием Google-формы.

Результаты. Выявлено, что в медицинской карте отсутствует диагноз «хронический гастрит» у 78 женщин (33,9 % от общего числа обследуемых) и 55 мужчин (23,9 % от общего числа обследуемых). Общая заболеваемость составила 97 случаев из обследуемых респондентов. Анализ анкетных данных показал, что 63,2 % респондента не соблюдают режим питания, а именно: 35,8 % студентов отметили, что принимают пищу 3 раза в день, 24,5 % – 2 раза в день, а 2,9 % едят

1 раз в день, что недостаточно для людей с повышенной умственной нагрузкой. По мнению опрошенных, среди факторов, которые могли повлиять на нарушение питания в наибольшей степени, более половины (52,8 %) считают отсутствие свободного времени, 13,2 % – нехватка материальных средств, 8,7 % – неумение готовить. При приготовлении пищи преимущественно её обжаривают 70 % респондентов, менее трети используют другие методы приготовления. Обнаружено, что более половины студентов посещают рестораны быстрого питания до нескольких раз в месяц – 52,8 %, а 27,4 % опрошенных бывают там 1-2 раза в неделю. Согласно различным исследованиям, фаст-фуд содержит большое количество насыщенных животных жиров, канцерогенных веществ, пищевых добавок (красители, разрыхлители, ароматизаторы, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты), которые притупляют чувство голода, не насыщая организм, отравляя его. Это может спровоцировать гастрит, гастродуоденит, а иногда и энтероколит.

Выводы. Считается, что генетическая предрасположенность имеет значимое, если не доминирующее значение в возникновении заболеваний ЖКТ. К сожалению, мы не можем повлиять на этот фактор, но есть модифицируемые риски, к которым относится образ питания. Необходимо оптимизировать режим питания для сохранения здоровья и поддержания высокого уровня качества жизни.

Еникеева А.Р.

АДАПТАЦИЯ ЛОКОМОТОРНОЙ «БЫСТРОЙ» МЫШЦЫ МЫШИ В УСЛОВИЯХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ.

ПУРИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Теплов А.Ю.)

Казанский государственный медицинский университет

Казань, Российская Федерация

Введение. Механизмы динамики сократительной функции мышечной системы в условиях аллергической перестройки остаются актуальными в современной спортивной медицине. В частности, как известно, обязательная вакцинация спортсменов перед соревнованиями приводит к изменению функции локомоторных мышц. Ранее нами было показано, что в условиях аллергии различные двигательные мышцы меняют силу своего сокращения на холиномиметик *in vitro*, что указывает на участие постсинаптических образований в динамике сократительной функции. Была продемонстрирована роль пуринаргических механизмов в этих процессах. Причем у мышц с различным волоконным составом способность изменять силу своего сокращения на карбахолин после перфузии их раствором с АТФ проявляется в разной степени. Очевидно, что адаптация мышц к аллергическим изменениям не ограничивается постсинаптической мембраной, и мы можем предполагать и иные механизмы реализации этих процессов.

Цель. Изучение роли пуринаргических механизмов пресинаптических образований «быстрой» мышцы мыши – m. EDL в процессах адаптации к аллергической перестройке.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 24 мышцах обоего пола массой тела 17-22 г. Животные сенсibilizировались овалбумином. В качестве контроля использовались несенсибилизированные мышцы.

Механомиографические исследования проводили на левой *m. EDL in vitro* в условиях изометрии, которая достигалась растяжением препарата мышцы в ванночке в течение 20 минут с силой 0,5 г при постоянной перфузии раствором Кребса. Сокращение вызывалось прямой электростимуляцией (5 вольт), регистрировалось датчиком силы и анализировалось по силе сокращения.

Действие экзогенной АТФ на препарат мышцы достигалось его перфузией раствором с веществом в разведении 1 мМ в течение 5 минут.

Достоверность различий определяли по параметрическому t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В условиях электростимуляции БС снижала силу сокращения *m.EDL*. Если у несенсибилизированной мыши она была 569 ± 16 мг ($n=14$), то при БС – 524 ± 19 мг ($n=10$) ($p < 0,05$).

Влияние экзогенной АТФ на *m. EDL* обеих групп животных демонстрировало следующую динамику силы сокращения. У несенсибилизированных мышцей этот показатель возрастал до 656 ± 18 мг, то есть на 21 % ($n=14$) ($p < 0,05$); у сенсибилизированных животных – до 769 ± 17 мг, то есть на 73 % ($n=10$) ($p < 0,05$). Более выраженное увеличение силы сокращения локомоторной мышцы у второй группы животных (20 % против 73 %; $p < 0,05$) свидетельствует об участии пуринергических механизмов пресинаптических образований в процессах адаптации. Ранее было показано отсутствие влияния экзогенной АТФ на силу карбахолинового сокращения, что демонстрирует неучастие этих механизмов на постсинаптической мембране *m. EDL* при аллергической перестройке. Полученные в ходе электростимуляции данные дополняют общую схему изменений синаптических структур «быстрой» двигательной мышцы, что обеспечивает ее адаптацию при аллергической перестройке организма.

Выводы. Аллергическая перестройка у *m. EDL* мыши при электростимуляции *in vitro* после влияния экзогенной АТФ приводит к более выраженному, в сравнении с контролем, увеличению силы ее сокращения. Адаптация «быстрой» мышцы мыши к условиям аллергии реализуется через пуринергические механизмы пресинаптической мембраны.

Ереско С.О.¹, Искалиева А.Р.², Карсанова В.Э.², Балаян И.Т.²

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СУММЫ ГИНЗЕНОЗИДОВ НА СОДЕРЖАНИЕ МРНК ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПРИЛЕЖАЮЩЕМ ЯДРЕ МОЗГА ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

(Научные руководители – к.м.н., доц. Айрапетов М.И.^{2,3}, к.б.н., доц. Кочкин Д.В.⁴)

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

³Институт экспериментальной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Москва, Российская Федерация

Введение. Противовоспалительный эффект гинзенозидов, содержащихся в экстракте растений рода Женьшень (*Panax*), известен с давних времен, однако точный механизм действия неизвестен. Использование гинзенозидов снижает уро-

вень нейровоспаления на различных моделях патологических состояний головного мозга у животных. Длительное потребление этанола характеризуется развитием нейровоспаления. Интересным представляется оценить относительное содержание мРНК ключевых генов, вовлечённых в механизмы развития нейровоспаления, в прилежащем ядре (NAc) мозга крыс после введения инъекций суммы гинзенозидов, выделенных из экстракта *Panax Japonicus*.

Цель. Оценить относительное содержание мРНК ключевых генов, вовлечённых в механизмы развития нейровоспаления, в NAc длительно алкоголизированных крыс после внутрибрюшинных инъекций суммы гинзенозидов.

Материал и методы. Алкоголизация крыс (n=16) 20 %-ным раствором этанола в течение 2 мес. После отмены этанола в течение 7 сут. были выполнены инъекции суммы гинзенозидов (МГУ, кафедра физиологии растений) внутрибрюшинно (50 мг/кг, n=8) или физиологического раствора (n=8). Интактная группа крыс (n=10) получала воду. Крыс декапитировали и извлекали NAc. РНК выделяли с помощью TRIzol (Евроген, Россия). ОТ проводили с использованием M-MuLV обратной транскриптазы (Евроген, Россия). Реал-тайм ПЦР (Mx3005P, Stratagene, США) проводили в смеси, содержащей SYBR Green Mix (Евроген, Россия), смесь праймеров (Beagle, Россия). Полученные данные нормированы по содержанию мРНК гена *Gapdh*.

Результаты. В группе длительной алкоголизации крыс уровень мРНК *Tlr3* и *Tlr1* понизился, однако уровень мРНК *Tlr4*, *Myd88*, *Ccl2*, *Tlr4*, *Infg*, напротив, повысился. Уровень мРНК *Tlr7*, *NF-κB*, *Irf3* остался без значимых изменений на протяжении всего эксперимента. Инъекции суммы гинзенозидов (50 мг/кг) привели к повышению уровня мРНК *Tlr3* в 3 раза и к понижению уровня мРНК *Myd88* в 1,6 раза в сравнении с группой длительной алкоголизации крыс, которые в качестве контроля получали инъекции физиологического раствора.

Выводы. Полученные данные указывают на способность суммы гинзенозидов оказывать корректирующее действие на патофизиологические механизмы, наблюдаемые в NAc мозга крыс, в условиях длительной алкоголизации.

Ергина Ю.Л., Вылекжанина Е.Н.

ВЛИЯНИЕ КРАТКОГО ПЕРИОДА ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ НА СВОЙСТВА ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ МЕЖДУ СИНАПСАМИ CA3-CA1 ГИППОКАМПА

(Научный руководитель – д.б.н. Зайцев А.В.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. На сегодняшний день *in vitro* модели успешно используются для изучения эпилептиформной активности и ее последствий, значительно упрощая процесс электрофизиологической регистрации по сравнению с исследованиями *in vivo*. Известно, что процессы эпилептогенеза тесно связаны с изменениями глутаматергической передачи. В то же время недостаточно изученными остаются последствия перенесенного короткого периода эпилептиформной активности на глутаматергическую синаптическую передачу в энторинальной коре и гиппокампе. Изменения глутаматергической передачи, наблюдаемые в течение 30 минут в энто-

ринальной коре после прекращения кратковременной эпилептиформной активности, мы исследовали ранее. В этой работе нашей **целью** было оценить воздействие кратковременной эпилептиформной активности на глутаматергическую передачу между синапсами CA3-CA1 гиппокампа.

Материал и методы. Электрофизиологические эксперименты были выполнены на срезах мозга крыс Вистар (20-23 дней). Горизонтальные срезы, содержащие энторинальную кору и гиппокамп, были получены при помощи вибратора (Microm HM 650 V; Germany). Для вызова эпилептиформной активности срезы помещались в проэпилептический раствор следующего состава (в ммоль/л): 0,25 MgSO₄, 1,25 NaH₂PO₄, 2,0 CaCl₂, 8,5 KCl, 13,3 глюкозы, 24 NaHCO₃, 120 NaCl, 0,054 аминопиридина; pH 7,3-7,4. Спустя 20 минут проэпилептический раствор заменялся на контрольный (ACSF). Все изменения глутаматергической передачи оценивали спустя 1 час после прекращения эпилептиформной активности. В экспериментах с применением экстраклеточной стимуляции биполярный стимулирующий электрод помещался на коллатерали Шаффера.

Результаты. Методом регистрации полевых потенциалов в нашей лаборатории было показано, что краткосрочный период эпилептиформной активности приводит к увеличению амплитуды и наклона восходящей фазы полевых ВПСП в области CA1 спустя 1 час после периода вызванной эпилептиформной активности. Чтобы объяснить наблюдаемые изменения, мы исследовали пресинаптические и постсинаптические изменения глутаматергической передачи методом пэгч-клямпы, регистрируя активность одиночных нейронов. Регистрация миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ) показала, что их амплитуда и частота остались неизменными, что указывает на то, что не изменились ни вероятность высвобождения медиатора, ни число рецепторов на постсинаптической мембране. Не изменилось и соотношение AMPA- и NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране. Наблюдаемые методом полевой регистрации увеличение амплитуды и наклона восходящей фазы полевых ВПСТ могли быть связаны с изменением входного сопротивления. В связи с этим были проанализированы биофизические свойства нейронов. Анализ подпороговых свойств нейронов показал, что входное сопротивление не меняется. Также не изменились и другие биофизические свойства – потенциал покоя, временная константа и емкость мембраны.

Выводы. Свойства глутаматергической синаптической передачи в гиппокампе существенно не изменяются в ответ на короткий период эпилептиформной активности в срезах мозга, вызванной 4-аминопиридином.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ, проект 19-34-90122.

Захаров А.Ю., Гайсин Д.А.
**ЗАВИСИМОСТЬ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЮДЕЙ
ОТ СТЕПЕНИ ТОЛЕРАНТНОСТИ/ИНТОЛЕРАНТНОСТИ
К НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ**

(Научный руководитель – д.м.н. Денисенко Н.П.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В современном мире человек вынужденно сталкивается с избыточным потоком информации, порождающим неопределенность. Это является стрессовым фактором, нивелировать который помогает особая черта характера – толерантность человека к неопределенности.

Цель. Выявить различия психомоторных реакций у людей в зависимости от толерантности к неопределенности (ТН).

Материал и методы. Были обследованы 47 здоровых волонтеров (20 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 19 до 24 лет. Оценивали психологические свойства личности (уровень личностной тревожности, жизнестойкости и толерантности к неопределенности) с использованием тестов Спилбергера–Ханина (1976), Мадди (2004) и Баднера (адаптация Т.В. Корниловой, 2014). Определяли индекс функциональных изменений (ИФИ) (Баевский Р.М., Берсенева А.П., 1998); свойства высшей нервной деятельности (ВНД) по простой сенсомоторной пробе на свет и звук, реакции на движущийся объект, индивидуальной минуте (ИМ), теппинг-тесту («АПК-психомоторика, 2010»). Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов.

Результаты. Испытуемые были разделены на две группы: I группа (31 человек) – индивиды с «низкой» ТН, 2 группа (16 человек) – со «средней и выше средней» ТН. Уровень личностной тревожности в обеих группах не выходил за пределы средних значений, не имел достоверных отличий и составил 38,42 [34,42-43,12] баллов и 37,8 [33,49-42,45] баллов соответственно. Показатель жизнестойкости был на 17 % выше во второй группе и составил 89,9 [87,98-95,67] баллов.

При изучении свойств ВНД (простые сенсомоторные пробы на свет и звук) не было выявлено достоверных отличий в группах. В I группе отмечалось выраженное укорочение ИМ (54,6 [53,6-58,9]), что свидетельствовало о чрезмерном эмоциональном напряжении. У лиц со средней и выше средней ТН индивидуальная минута была удлинена (67,5[65,9-68,9]), что указывало на преобладание тормозных процессов. У индивидуумов с низкой ТН количество опережающих реакций было ниже (1,29[1,22-1,3]), а запаздывающих – выше (3,71[3,67-3,75]), что подтверждало преобладание процессов возбуждения. Во II группе количество опережающих реакций было достоверно выше (3,75[3,71-3,79]), что указывало на превалирование процессов торможения.

У волонтеров II групп наблюдался удовлетворительный уровень адаптации: ИФИ колебался от 2,05 баллов до 2,29 баллов. Следует отметить, что у 33 % обследованных с «низкой» ТН наблюдалось напряжение адаптации (ИФИ – 2,74 [2,65-2,87] балла).

Выводы. 1. Уровень жизнестойкости на 17 % выше у лиц со средней и высокой толерантностью к неопределенности. 2. У лиц со средней и выше средней

толерантностью к неопределенности преобладают тормозные процессы, в то время как у лиц с низкой толерантностью к неопределенности преобладают процессы возбуждения. 3. Увеличение ИФИ у трети волонтеров с низкой толерантностью к неопределенности может рассматриваться как тенденция к напряжению механизмов адаптации в исходном состоянии.

Захарова М.В., Коваленко А.А., Шварц А.П.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ АСТРОГЛИАЛЬНЫХ БЕЛКОВ В МОЗГЕ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

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

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

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Фебрильные судороги (ФС) являются наиболее распространенными типами судорог у детей. Они развиваются, как правило, у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, при лихорадке, превышающей 38 °С. Около 30 % фебрильных судорог связаны с развитием неспровоцированных припадков в более позднем возрасте, в частности с формированием эпилепсии височной доли, а также с когнитивными нарушениями.

В последние годы активно обсуждается возможная роль глия-нейрональных взаимодействий в патогенезе эпилепсии и формировании постсудорожных неврологических нарушений. Эти исследования проводятся в рамках гипотезы трехсоставного синапса, в составе которого наряду с пресинаптическим и постсинаптическим нейроном рассматриваются астроциты, регулирующие синаптическую передачу. В ряде работ было показано изменение экспрессии генов астроцитарных белков в раннем постнатальном онтогенезе, однако влияние ФС на эту возрастную динамику остается малоизученным.

Цель. Проанализировать возрастные изменения экспрессии генов глиальных белков в дорзальном и вентральном гиппокампах в норме и после фебрильных судорог.

Материал и методы. В эксперименте были использованы крысы самцы Wistar в возрасте 10-11 дней жизни. Фебрильные судороги индуцировали потоком теплого воздуха температурой 45-46 °С, который направляли над стеклянным цилиндром диаметром 30 см и глубиной 40 см до индукции судорог. Они начинались с покусывания передних лап, вздрагивания лап и тела, постепенно развивались тонико-клонические судороги. Животных, у которых тонико-клонические судороги не наблюдались, из эксперимента исключали. После появления судорог, каждые 2 минуты измеряли ректальную температуру, не допуская ее повышения выше 42 °С. Эксперимент продолжался 30 минут, после отдыха и нормализации температуры крысенка возвращали к матери в домашнюю клетку. В контрольную группу включали крысят из тех же пометов, которые на аналогичное время были отлучены от матери, но не подвергались действию высокой температуры; еще одна контрольная группа была сформирована из интактных крысят из тех же пометов. Исследование изменений экспрессии генов *Gfap* (белок GFAP – промежуточный микрофиламент цитоскелета астроцитов, используемый в качестве маркера астроглиоза) и *Sc112a* (белок EAAT2 – основной транспортер глутамата в ЦНС) выполнено

методом ОТ-ПЦР в реальном времени через 3, 10 и 40 дней после судорог (то есть на 14, 21 и 50-51 дни жизни).

Результаты. В интактной группе экспрессия гена *Gfap* имела волнообразный характер: от 14 к 21 дню жизни происходило увеличение продукции мРНК, тогда как от 21 к 51 дню отмечалось её снижение. Экспрессии гена *Scl12a* (EAAT2) у интактных животных увеличивалась от 14 к 21 дню, после чего оставалась неизменной. У крыс, перенесших фебрильные судороги, возрастной динамики экспрессии генов *Gfap* и *Scl12a* не наблюдалось.

Выводы. Полученные результаты указывают на то, что судороги, перенесенные в раннем возрасте, могут влиять на процессы созревания астроцитарных клеток в головном мозге. Связь этих нарушений с формированием повышенной предрасположенности к развитию эпилепсии в старшем возрасте требует дополнительных исследований.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-00-00408 КОМФИ.

Ибрагинбекова А.А.

КЛЕТКИ, ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЬ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ)

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

Сургутский государственный университет

Сургут, Российская Федерация

Введение. Рак молочной железы – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2018 году зарегистрировано 70 682 новых случая, что составляет 20,9 % от всей опухолевой патологии у женщин. При этом причины его развития остаются до конца неизученными. Фактором риска развития данного заболевания признан семейный анамнез в 8-10 %. Генные мутации BRCA1, BRCA2, p53, CDH1, приводящие к развитию рака молочной железы, выявляются у пациенток в 5-10 %. Всё больше исследований в области биомолекулярной медицины посвящены исследованиям клеток, инфильтрирующих опухоль молочной железы, такие как аллогенные (фетальные) клетки и клетки иммунной системы-лимфоциты.

Цель. Определить патогенетическую связь инфильтрирующих лимфоцитов и аллогенных клеток в опухолевой среде при раке молочной железы.

Материал и методы. Обследованы 36 пациенток с раком молочной железы, находившиеся на оперативном лечении в Онкологическом отделении маммологического профиля. У всех пациенток диагностирована впервые выявленная инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа. Возраст – от 38 до 72 (57,6±2,3) лет. Все женщины имели в анамнезе детей именно мужского пола. Период времени от последней беременности до постановки диагноза 19,5±2,1 лет. Все пациентки после оперативного лечения продолжают получать противоопухолевую терапию.

С диагностической целью рака молочной железы проводили генетические, гистологические и иммуногистохимические, морфометрические и статистические методы исследования.

Результаты. По результатам проведенных исследований пациенток разделили на две группы. В первой группе среди 26 (100 %) положительно-аллоиммунных

женщин у 11 (42,2 %) пациенток была диагностирована аденокарцинома молочной железы I A B (T1N0M0, T1N1M0) стадии, количество фетальных клеток варьировалось от 2 до 12 и в среднем составило $6 \pm 0,9$ клетки, у 15 (57,8 %) пациенток – II A, B стадия (T2N0M0, T2N1M0, при этом количество фетальных клеток насчитывалось от 2 до 25 (в среднем $10,8 \pm 1,7$). Во второй группе у 10 (100 %) женщин с отрицательным аллогенным результатом женщин у 9 (90 %) пациенток выявлена аденокарцинома молочной железы I стадии, у 1 (10 %) – II A стадии. В данной группе отсутствовали пациентки со II B стадией рака молочной железы.

Выявлено, что с увеличением степени распространенности неопластического процесса количество фетальных клеток достоверно ($p \leq 0,05$) нарастает. Наибольшее количество фетальных клеток выявляется в подтипе Люминальном B + HER2 положительном. У всех пациенток в области расположения фетальных клеток была выявлена низкая (менее 10 %) инфильтрация лимфоцитов, при этом достоверно ($p \leq 0,05$) ниже в подтипе Люминальном B+ HER 2+. Длительность их персистенции и интактность иммунной системы к данным клеткам указывают на низкую их дифференцировку. Также в этой группе отмечена линейная корреляция в подтипах рака между количеством МКХ и TIL, что дополнительно указывает на сниженный иммунологический потенциал клеток при повышенной концентрации фетальных клеток. У женщин с отрицательной аллогенностью не выявлен подтип Люминальный B (HER-2+), лимфоцитарная инфильтрация низкая, что позволяет говорить о более благоприятном течении и прогнозе в лечении и выживаемости.

Выводы. Обнаружена патогенетическая связь инфильтрирующих лимфоцитов и аллогенных клеток в опухолевой среде при раке молочной железы, влияющая на течение и прогноз в лечении и выживаемости.

*Калинина Т.С.¹, Кочоян И.Ш.¹, Мегенеишвили К.К.¹,
Мегенеишвили М.К.¹, Никитина Е.К.¹, Пилясова И.В.¹, Маслей В.В.²*
**НАУЧНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ КАК ОСНОВА УЧЕБНОГО ФИЛЬМА
(НА ПРИМЕРЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ
У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС)**

(Научные руководители – к.б.н. Пугач В.А.¹, к.м.н. Корнюшин О.В.²)

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Бариатрическая хирургия представляет собой раздел медицины, посвященный хирургическому лечению тяжелых форм ожирения и болезней, вызванных избыточной массой тела. Широкое распространение данной группы заболеваний, а также сопутствующих им метаболических нарушений, в первую очередь сахарного диабета второго типа, определяет актуальность развития бариатрии во всем мире. В результате бариатрических операций удается достичь снижения массы тела более чем на 60 %, при этом у большинства пациентов достигается ремиссия сахарного диабета второго типа, что позволяет говорить о данном подходе к лечению как о достойной альтернативе медикаментозной терапии.

Очевидная эффективность бариатрических операций определяет актуальность проведения активной экспериментальной работы в данной области не только с целью совершенствования хирургических техник, но и в рамках изучения физиологических эффектов метаболической хирургии. Новые экспериментальные данные дают более детальное понимание этиологии и патогенеза ожирения, а также сопутствующих нарушений, представляя огромный научный интерес с точки зрения патофизиологии как науки и как учебной дисциплины для студентов медицинских специальностей. При этом междисциплинарный характер темы ставит вопрос об использовании прогрессивных обучающих технологий с целью повышения уровня усвоения материала, а также поддержания интереса студентов к учебному процессу. В частности, задача формирования полных и комплексных знаний требует визуализации материала для лучшего понимания морфологических и функциональных изменений пищеварительной системы, которые создаются в ходе операции, что в итоге должно способствовать нормализации массы тела.

Цель. Формирование у студентов в рамках курса патофизиологии понятия об ожирении как патологическом процессе, его этиологии, сопутствующих метаболических изменениях и перспективных методах лечения посредством создания учебного фильма, основанного на экспериментальной работе, проводимой в области бариатрической хирургии на лабораторных животных.

Результаты. В основу учебного фильма как педагогической методики положено дополнение теоретической информации экспериментальными данными, что призвано обеспечить наглядность и доступность материала. Особое значение авторы придают использованию в ходе работы над фильмом междисциплинарного подхода. В целях формирования у обучающихся комплексного представления об ожирении, способы его лечения рассмотрены одинаково полно, как с точки зрения патофизиологии, так и с точки зрения хирургии. За основу экспериментальной части фильма взяты видеоматериалы, подготовленные в рамках научной работы по бариатрической хирургии на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Демонстрируется методика проведения на белых лабораторных крысах таких бариатрических операций, как продольная резекция желудка и гастрощунтирование с последующим рассмотрением влияния данных видов хирургического вмешательства на обмен веществ в целом и в частности на выработку кишечных пептидов.

Выводы. Создание учебного фильма на основе научного эксперимента в рамках междисциплинарного подхода является современным и эффективным методом изучения дисциплины «Патофизиология». Освещение в пределах единого учебного материала не только теоретических данных о патогенезе типовых патологических процессов, но и сути их прикладного значения, повышает эффективность учебного процесса, способствуя формированию у обучающихся комплексного мышления, что немаловажно в профессии врача, сочетающего глубокие теоретические знания с умением использовать их при постановке диагноза и лечении пациента.

Калиш А.Б.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ СИСТЕМ АДАПТАЦИИ У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА

(Научный руководитель – к.м.н. Денисенко М.Д.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Механизмы адаптации во многом определяются индивидуальными свойствами личности, обуславливающими особенности стрессоустойчивости организма.

Цель. Оценка взаимосвязи уровня эмоционального интеллекта и физиологических адаптивных возможностей индивидов.

Материал и методы. Было обследовано 57 здоровых волонтеров мужского пола в возрасте от 19 до 26 лет. Определяли эмоциональный коэффициент (EQ) (методика Н. Холла, адаптация Е.П. Ильина, 2001), уровень личностной (Тл) и реактивной (Тр) тревожности (шкала Спилбергера–Ханина, 1976), показатель алекситимии (Торонтская алекситимическая шкала, 1985, 1994), вычисляли индекс функциональных изменений (ИФИ) (Р.М. Баевский, А.П. Берсенева, 2008). Исследования проводили в условиях относительного функционального покоя и в период психоэмоционального напряжения. Статистическую обработку данных осуществляли непараметрическим методом Вилкоксона–Уайта.

Результаты. В ходе исследования все испытуемые были разделены на две группы: 1-ю группу (27 человек) составили студенты медицинских вузов, 2-ю (30 человек) – курсанты военных вузов. В каждой из групп были выделены подгруппы в зависимости от уровня EQ: 1а и 2а – лица с низким общим уровнем EQ (19 человек, EQ – 22,23 [18,1-24,4] баллов и 7 человек, EQ – 16,14 [13,1-17,4] баллов соответственно); 1б и 2б – индивиды со средним значением EQ (6 человек, EQ – 40,66 [39,3-44,3] балла и 15 человек, EQ – 54,73 [39,3-55,3] балла соответственно); 1в и 2в – с высокими величинами EQ (2 человека, EQ – 72,0 [68,9-77,1] балла, 8 человек, EQ – 79,8 [73,9-77,1] балла соответственно).

Было выявлено, что максимальные показатели Тл и Тр, соответствующие умеренной и высокой степеням тревожности, наблюдались среди испытуемых с низким уровнем EQ: в 1а подгруппе Тл составила 44,68 [41,1-45,4] балла, Тр – 45,52 [43,1-47,4] балла; во 2а подгруппе – 42 [40,1-43,2] балла и 39,7 [33,1-41,4] баллов соответственно. При этом 57 % обследуемых 1а подгруппы и 42 % волонтеров 2а подгруппы характеризовались «отрицательным» эмоциональным балансом (Тл>Тр). Показатель алекситимии у лиц, составивших 1а подгруппу, свидетельствовал о наличии данного свойства у 16 %, в группу риска вошли 26 %; в 2а подгруппе в группе риска находились 43 % обследованных.

Значения Тл и Тр волонтеров со средним уровнем EQ соответствовали умеренной степени тревожности: 36,16 [33,1-37,4] баллов и 38,66 [34,1-40,2] баллов в 1б подгруппе; 35,8 [33,1-37,4] балла и 36,6 [34,1-38,4] балла в 2б подгруппе. «Отрицательный» эмоциональный баланс был свойственен 17 % испытуемых 1б подгруппы и 53 % 2б подгруппы.

У лиц с высокими значениями EQ Тл и Тр также соответствовали умеренной степени, однако средняя величина данных показателей была ниже, чем у испытуемых 1б и 2б подгрупп.

Показатели ИФИ отражали напряжение механизмов адаптации у лиц 1а и 1б подгрупп (2,7 [2,4-3,1] балла и 2,88 [2,6-3,1] балла соответственно), а также у волонтеров 2а и 2б подгрупп (2,6 [2,4-3,3] и 2,97 [2,7-3,2] балла соответственно). Неудовлетворительная адаптация наблюдалась у 26 % испытуемых 1а подгруппы и 14 % 1б подгруппы, а также у 17 % 2а подгруппы и 33 % 2б подгруппы. Срыв адаптации был выявлен у 7 % волонтеров 2б подгруппы.

Выводы. Низкий уровень эмоционального интеллекта сопровождается развитием неудовлетворительной адаптации в периоде относительного функционального покоя, что может служить предиктором нарушения механизмов адаптации в условиях эмоционального стресса. Низкий эмоциональный коэффициент может быть расценен как косвенный признак алекситимических свойств личности.

Капустина П.А.¹ Булавинова Н.И.², Червяк М.В.¹, Мухаметдинова Д.В.²

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА НА РЕЗУЛЬТАТЫ СТРЕСС-ТЕСТОВ В УСЛОВИЯХ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(Научные руководители – к.м.н. Сонин Д.Л., к.м.н. Корнюшин О.В.)

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Постинфарктное ремоделирование сердца характеризуется дилатацией камер, задержкой внутриклеточного кальция, снижением плотности β 1-адренорецепторов и ослаблением инотропного эффекта катехоламинов. Известно, что продольная резекция желудка (ПРЖ) улучшает диастолическую функцию и экспрессию саркоплазматических Ca^{2+} -АТФаз (SERCA) у крыс с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранённой фракцией выброса (ФВ). В связи с этим актуальна оценка влияния ПРЖ на сократительную функцию миокарда при постинфарктной ХСН, выраженность инотропного эффекта на катехоламины и толерантность к физической нагрузке (ТФН).

Цель. Изучить влияние ПРЖ у крыс с постинфарктной ХСН на сократительную функцию миокарда, инотропный эффект добутамина и ТФН.

Материал и методы. Исследование было выполнено на 51 самце крыс Wistar SPF категории в соответствии с протоколом, одобренным Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных НМИЦ им. В. А. Алмазова. Всем крысам выполнялась перманентная перевязка левой коронарной артерии (ЛКА) с последующим разделением на 3 группы: контроль, группа с ПРЖ и ложнооперированные (ЛО) крысы. ЭХОКГ проводили до перевязки ЛКА и через 3 дня после, затем через 45 дней после проведения ПРЖ на 19-й неделе после инфаркта миокарда (ИМ) (Vevo2100 Imaging System, VisualSonics). Тредмил-тест выполняли дважды после тренировочных и обучающих проб: 1) через 11 недель после ИМ, т.е. за 14 дней до ПРЖ, 2) в конце наблюдения. Тест выполнялся со ступенчатым

увеличением скорости до максимальной – 39 см/с. Последняя ЭХОКГ завершалась стресс-ЭХОКГ (добутамин в/в 20 мкг/кг/мин). По результатам измерения размера ИМ крыс разделили на подгруппы с большим (>20 %), средним (10-20 %) и маленьким ИМ (<10 %). Последних исключали из анализа.

Результаты. На третьи сутки ИМ отмечалось достоверное снижение ФВ во всех группах, без достоверных различий между группами. Через 45 дней после ПРЖ и ЛО (19 недель постИМ) ФВ также не различались между тремя группами: контроль – $55,41 \pm 5,833$ %, ПРЖ – $55,53 \pm 5,661$ %, ЛО – $52,40 \pm 3,283$ %. Размеры ИМ, измеренные по количеству повреждённых секторов миокарда при ЭХОКГ и подтверждённые затем гистологически, не различались между группами. На фоне инфузии добутамина наблюдалось достоверное увеличение ЧСС, ФВ и сердечного выброса во всех группах ($p < 0,05$) без значимых различий между группами. КСО статистически значимо снижался во всех группах. Инотропный эффект добутамина в большей степени проявился в группе ПРЖ: 1) утолщение задней стенки достоверно увеличивалось только в группе ПРЖ с размером ИМ >20 % с $20,9 \pm 3,0$ % до $29,7 \pm 2,6$ %; 2) достоверное уменьшение сегментов левого желудочка (ЛЖ) с а- и гипокинезией наблюдалось только в группе ПРЖ (с $2,6 \pm 0,4$ до $1,8 \pm 0,3$) и в подгруппе ПРЖ с инфарктом >20 % (с $2,3 \pm 0,5$ до $1,5 \pm 0,5$). Кроме того, индекс гипертрофии в группе ПРЖ был меньше, чем в группе контроля. Уменьшению ФВ в динамике во всех группах сопутствовало достоверное снижение ТФН, но в меньшей степени в группе ПРЖ. Продолжительность бега и пройденное расстояние у крыс с ПРЖ были достоверно выше, чем в группе контроля и при сравнении со всеми крысами без ПРЖ ($244,2 \pm 49,39$ с и $83,18 \pm 18,68$ м в группе ПРЖ, $108,6 \pm 37,01$ с и $31,5 \pm 13,06$ м – контроль, $143,8 \pm 29,21$ с и $44,29 \pm 10,54$ м – объединенные контроль и ЛО).

Выводы. Выполнение ПРЖ не ухудшило сократительную функцию ЛЖ и не ускорило прогрессирование постинфарктного ремоделирования миокарда. ПРЖ улучшает инотропный эффект агониста бета-адренорецепторов добутамина у крыс с постинфарктной ХСН и повышает ТФН.

Ким Ю.В., Тхай Д.В.

ЭФФЕКТЫ КОЛЛАПСИРУЮЩЕЙ КАВИТАЦИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ NIFU

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

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Рост онкологических заболеваний в структуре заболеваемости населения предопределяет необходимость поиска и внедрения в клиническую практику высокотехнологичных малоинвазивных методов лечения, позволяющих снизить объем оперативного вмешательства. Одним из перспективных методов терапии является NIFU. Терапевтический эффект NIFU связан с формированием тепловой энергии, при которой локальный нагрев ткани может существенно превышать тепловой порог денатурации белка ($57-60$ °C) и достигать более 100 °C, что приводит к эффекту взрывного локализованного кипения или коллапсирующей

(нестационарной) кавитации. При реализации подобного эффекта высвобождается значительная часть энергии, которая способна вызвать механическую деструкцию тканей.

Цель. Оценка значимости механической составляющей при использовании фокусированного высокоинтенсивного ультразвука, возникающей как следствие коллапсирующей кавитации, генерирующей ударную волну.

Материал и методы. Использовались тканеэквивалентные фантомы, изготовленные по методике А.И. Неворотина в модификации О.В. Плоткиной, сосудистые модели на языке травяных лягушек (*Rana temporaria*), представленных ООО «Профснаб». Лягушек наркотизировали 10 % раствором уретана в объеме 0,4 мл/100 г, который вводился в спинной лимфатический мешок. Для визуальной фиксации изменений кровотока использовали установку, включающую микроскоп («Wild M420», Швейцария), объектив («Макроzoom», увеличение 63×), цифровую камеру («Basler», Германия). Обработку результатов наблюдений проводили с помощью программного обеспечения «МультиМедиа Каталог» (Россия). Для фокусировки излучений использовали вогнутый преобразователь Н-148 S/N 010 (компания «Sonic Concepts, Inc.») с центральной частотой генерации колебаний 2,5 МГц (минимальная частота 1,4 МГц), активным диаметром 64 мм и центральным отверстием 20 мм. Производилось локальное высокоэнергетическое воздействие с интенсивностью излучения 8,2 кВт/см² в усредненной зоне пятна до 0,6 мм.

Результаты. Полученные результаты позволили выявить ряд особенностей: 1) после однократного воздействия высокоинтенсивным ультразвуком с интенсивностью 8,2 кВт/см² независимо от экспозиции на поверхности биофантомов образовывались кратерообразные (конусообразные), округлые воронки с ровными контурами; 2) диаметр конусообразной воронки в тканеэквивалентном фантоме зависела от экспозиции HIFU с интенсивностью 8,2 кВт/см²; 3) после однократного воздействия HIFU с интенсивностью 8,2 кВт/см² и разной экспозицией в дегазированной воде визуализируется большое количество плавающих «хлопьев», генез которых связан с эффектом взрывной коллапсирующей кавитации. После регистрации исходного кровотока на язык лягушки наносили аквагель и воздействовали HIFU: частота 1,4 МГц, интенсивность 8,2 кВт/см², длительность 400-500 мс. Установлено, что сразу после воздействия HIFU выявляются следующие зоны: прямой деструкции, для которой характерны разрыв микрососудов, очаговые кровоизлияния, отек, микропузырьки; перифокальных изменений, особенностью которой являлись изменение скорости кровотока, уменьшение числа функционирующих капилляров, отечность тканей, уменьшение диаметра артериол и венул; молекулярных сотрясений, для которой характерно увеличение скорости кровотока и плотности сосудистой сети.

Выводы. В результате воздействия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука формируются три зоны, особенностью которых являются прямые и опосредованные васкулярные и периваскулярные повреждения и изменения с генерацией кавитационных микропузырьков. Поэтому целесообразно говорить о комбинированном воздействии HIFU, когда сфокусированный фронт акустической волны обеспечивает локальное повышение температуры и генерирует ударные волны, формирующиеся в результате взрывной коллапсирующей кавитации.

Коваленко А.А., Захарова М.В., Шварц А.П., Дёмина А.В.
ВВЕДЕНИЕ АНАКИНРЫ ВЛИЯЕТ НА ЭКСПРЕССИЮ
ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ
ПРОЛИФЕРАТОРОМ ПЕРОКСИСОМ, В МОЗГЕ КРЫС
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

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

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Около 30 % пациентов с височной эпилепсией страдают фармако-резистентными формами заболевания, что делает актуальным поиск новых методов лечения. В настоящее время активно обсуждается роль кишечно-мозговых взаимодействий в развитии эпилепсии. Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs), рассматриваются как ключевой элемент таких взаимодействий, а агонисты PPARs оказывают нейропротекторный и противовоспалительный эффекты, что делает их перспективными для терапии эпилепсии. Экспрессия PPARs в клетках мозга изменяется при развитии нейровоспаления, предположительно являющегося одним из механизмов эпилептогенеза.

Цель. Проанализировать эффекты введений антагониста рецепторов провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (препарат анакинра) на экспрессию генов, кодирующих различные типы PPARs, в вентральной и дорзальной областях гиппокампа, а также в височной коре крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.

Материал и методы. Для индукции судорог была использована литий-пилокарпиновая модель височной эпилепсии, для которой характерно наличие нескольких фаз: латентной (судорог нет) и хронической (развитие спонтанных рецидивирующих судорог). В эксперименте были использованы крысы самцы Wistar в возрасте 7-8 недель, которым вводили р-р LiCl (в/б, 127 мг/кг), затем через 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 животным вместо пилокарпина вводили физиологический раствор. Анакинру (в/б, 100 мг/кг) вводили через час после судорог, на следующий и последующие дни с интервалом 24 часа. Доза анакинры была подобрана в отдельном эксперименте по способности подавлять развитие спонтанных рецидивирующих судорог в хроническую фазу модели. Исследование изменений экспрессии генов *Ppara* и *Ppard* выполнено методом ОТ-ПЦР в реальном времени в латентную фазу модели (на 7 сутки после введения пилокарпина).

Результаты. Через неделю после пилокарпин-индуцированных судорог было обнаружено снижение продукции мРНК *Ppara* и увеличение экспрессии гена *Ppard* в вентральной области гиппокампа крыс. В дорзальной области гиппокампа продукция мРНК обоих исследованных генов была понижена.

Введение анакинры приводило к повышению экспрессии гена *Ppard* в обеих исследованных областях гиппокампа, однако не влияло на экспрессию гена *Ppara*.

Выводы. Полученные результаты указывают на то, что снижение продукции мРНК *Ppara* может являться одним из факторов эпилептогенеза, в то время как по-

вышение экспрессии гена *Ppard* может представлять один из компенсаторных механизмов, которому способствует введение анакинры.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-515-00020.

Козырева А.Р., Маркова К.Л., Горшкова А.А.
**МИКРОВЕЗИКУЛЫ МАКРОФАГАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
КАК РЕГУЛЯТОРЫ МИГРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

(Научный руководитель – д.б.н., Соколов Д.И.)

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Ангиогенез – формирование новых кровеносных сосудов, характерное для патологических и физиологических процессов. Важнейшим процессом, поддерживающим ангиогенез, является миграция эндотелиальных клеток (ЭК). Его протекание зависит от функционального состояния эндотелия, а также от клеток микроокружения, таких как макрофаги (МФ). Взаимодействие МФ с ЭК остается недостаточно изученным. На миграционную активность ЭК могут влиять микровезикулы (МВ), формируемые МФ, представляющие собой особые внеклеточные структуры, диаметром 100-1000 нм. Это связано с тем, что МВ выступают в роли одного из участников межклеточной коммуникации. Изучение влияния МВ макрофагов на ангиогенез и, в частности, на миграцию ЭК, может способствовать обнаружению новых механизмов, лежащих в основе взаимодействия МФ и ЭК.

Цель. Оценка влияния МВ клеток линии ТНР-1 на миграционную активность ЭК.

Материал и методы. В исследовании были использованы клетки линии ТНР-1 в качестве источника МВ и ЭК линии EA.hy926. Для удаления клеток линии ТНР-1 суспензию из флаконов центрифугировали при 200 g 22 °C 10 минут. Полученные супернатанты последовательно центрифугировали при 500 g и 4 °C в течение 10 минут, 9900 g и 4 °C в течение 11 минут, 19800 g и 4 °C в течение 20 минут. Затем дважды промывали раствором Хенкса без Ca^{2+} и Mg^{2+} и снова центрифугировали при 19800 g и 4 °C в течение 20 минут. В экспериментах использовали несколько концентраций МВ: 3,276 мкг/100 мкл (Концентрация 1), 1,638 мкг/100 мкл (Концентрация 2), 0,819 мкг/100 мкл (Концентрация 3), 0,410 мкг/100 мкл (Концентрация 4). ЭК вносили в лунки 96-луночного плоскодонного планшета и инкубировали до образования конфлюэнтного монослоя в течение 24 часов. Затем по центру лунки проводили наконечником на 200 мкл вертикальную ровную линию от края до края лунки. После этого лунки отмывали теплым раствором Хенкса и вносили в лунку МВ интактных и активированных IL-1 β клеток линии ТНР-1. Ширину линии поврежденного монослоя фотографировали и измеряли при помощи инвертированного микроскопа. После чего клетки культивировали 72 часа. Затем окрашивали ЭК раствором кристаллического фиолетового с 4-кратной отмывкой лунок дистиллированной водой. Планшет высушивали и оценивали изменение ширины линии нарушенного монослоя, а также числа ЭК, мигрировавших в область нарушенного монослоя.

Результаты. В результате культивирования ЭК в присутствии МВ интактных и активированных клеток линии ТНР-1 в концентрации 1 установлено снижение миграционной активности ЭК за счет уменьшения количества мигрировавших ЭК по сравнению с культивированием ЭК без МВ. В результате культивирования ЭК в присутствии МВ клеток линии ТНР-1 в концентрациях 3 и 4 установлено увеличение миграционной активности ЭК за счет увеличения количества мигрировавших ЭК и параллельно за счет уменьшения остаточной площади после миграции клеток в зону нарушенного монослоя. При этом активация клеток-источников IL-1 β приводила к снижению данного стимулирующего эффекта МВ в концентрациях 3 и 4.

Выводы. Микровезикулы клеток линии ТНР-1 проявили ингибирующий эффект в отношении миграции ЭК, возможно связанный с экспрессией рецепторов для VEGF на поверхности МВ. При снижении концентрации МВ их эффект в отношении миграции изменялся на стимулирующий. При этом IL-1 β снижал стимулирующий эффект МВ в отношении миграции.

Работа поддержана стипендией Президента РФ СП-420.2019.4.

Конашов В.А., Седова А.Д., Абрамов К.С.

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ПЕРЕЛОМЕ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ

(Научные руководители – д.м.н., проф. Осиков М.В., д.м.н., проф. Давыдова Е.В.)

Южно-Уральский государственный медицинский университет

Челябинск, Российская Федерация

Введение. Лечение изолированных неосложненных переломов бедренной кости требует комплексного и мультидисциплинарного подхода, в связи с чем актуальным является поиск средств, обладающих сочетанными противовоспалительными, анальгетическими, бактерицидными и антиоксидантными свойствами, а также регулирующими метаболизм костной и хрящевой ткани. Значительный интерес в этом отношении вызывает озонотерапия.

Цель. Оценить влияние малой аутогемоозонотерапии на показатели метаболизма костной ткани в динамике течения изолированных переломов бедренной кости.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 20 пациентов мужского пола (среднего возраста $47,8 \pm 3,5$ лет) с неосложненным изолированным переломом бедренной кости, находящиеся на лечении в отделении травматологии и ортопедии №2 ГБУЗ ЧОКБ. Всем пациентам на 2-й день после поступления проводили закрытую репозицию отломков с последующим блокируемым интрамедуллярным остеосинтезом. Далее методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы: I (n=10) – группа сравнения, которой проводили стандартную противовоспалительную терапию; II (n=10) – пациенты, которым в дополнение к стандартной терапии проводили процедуру малой аутогемоозонотерапии (Приказ МЗ РФ от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры...»). Озон-кислородная смесь получена на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» производства ООО «Медозон», Москва. Концентрация озона в озонкислородной смеси составляла 20 мг/л, в объ-

еме 10 мл. Вводили внутримышечно, в ягодичную или бедренную область. Курс: 7-9 инъекций через день. III группу (контрольную) составили 10 здоровых мужчин (возраст $46,8 \pm 3,7$ лет). Определение показателей метаболизма костной ткани проводили на 7, 30 и 90 сутки от момента травмы: для оценки процессов резорбции в крови определяли С-концевые телопептиды коллагена I типа (bСТх, Beta-Cross lars) (НПО «Иммунотекс», г. Ставрополь); активность процессов репарации костной ткани детектировали по уровню С-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP). КТ- и лабораторный контроль за динамикой процессов резорбции и репарации осуществляли на 7, 30 и 90 сутки после перелома.

Результаты. Активность метаболизма костной ткани (и резорбции, и репарации) у пациентов с изолированными переломами бедренной кости на всех этапах исследования оказалась значимо выше в сравнении со здоровыми мужчинами того же возраста, что свидетельствует о напряженности метаболических процессов в костной ткани в динамике перелома. В то же время концентрация показателя резорбции костной ткани bСТх у пациентов, получающих аутогемоозонотерапию, на 30 сутки была значимо выше относительно значений группы сравнения, что, на наш взгляд, свидетельствует о хороших темпах ремоделинга костной мозоли. Показатель репарации костной ткани PICP в группе, получающей аутогемоозонотерапию, уже начиная с 7 суток, а также на 30 и 90 сутки был значимо выше в сравнении с группой сравнения. Полученные нами данные указывают на активное влияние аутогемоозонотерапии на процессы оптимизации репаративного остеогенеза, что подтверждается проведенным в динамике КТ-контролем. Полагаем, что описанные эффекты процедуры аутогемоозонотерапии на метаболизм костной ткани при изолированных переломах бедренной кости обусловлены иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами озона, способного вступать в непосредственное взаимодействие с компонентами и клетками крови *in vitro*, еще до введения в организм.

Выводы. Применение в комплексном лечении изолированных переломов бедренной кости малой аутогемоозонотерапии значимо усиливает метаболизм костной ткани, начиная с 7 суток, относительно значений группы сравнения.

Коротенкова А.В., Коротенкова О.В., Малышев Д.Р., Дукачев Д.В.
**ВЛИЯНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
НА СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У КРЫС**

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

Смоленский государственный медицинский университет

Смоленск, Российская Федерация

Введение. Начальные этапы регулярного потребления алкоголя характеризуются изменениями вегетативной нервной системы (ВНС), которые направлены на поддержание гомеостаза, и могут стать одним из звеньев патогенеза повреждения органов и тканей. Однако наиболее ранние достоверные критерии расстройств вегетативного статуса на начальных этапах алкогольной интоксикации до конца не изучены.

Цель. Выявить наиболее ранние достоверные критерии изменений вегетативной регуляции при моделировании систематической алкогольной интоксикации.

Материал и методы. У 20 лабораторных крыс под общим наркозом изучали состояние вегетативной регуляции методом вариабельности сердечного ритма (ВСР). Оценивали среднеквадратичное отклонение продолжительности NN-интервалов (SDNN, мс), показатель, указывающий на соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов нервной системы (L/W); относительную мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты (HF %), суммарную мощность спектра в диапазоне очень низких частот (VLF %); коэффициент корреляции при величине сдвига 1 с (CC1) и коэффициент вариации (CV %). После регистрации исходных показателей крысам первой группы (n=10) ежедневно вводили 40 % раствор этанола в дозе 2 мл/100 г массы тела, а животным второй группы (n=10) – дистиллированную воду в том же количестве. Регистрацию ВСР повторяли через 3 часа после поступления этанола в день первого его введения, на 1, 3, 7, 10 и 21 сутки ежедневной алкоголизации. Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что исходные показатели вегетативной регуляции у животных первой и второй групп существенно не различались. После введения первой дозы этанола у крыс первой группы величина CV % оказалась в 2 раза больше, чем в контроле ($p=0,04$), что свидетельствует о нарушении уравновешенности симпатических и парасимпатических влияний. На 1 и 3 сутки наблюдения у животных, получавших этанол, тенденция к увеличению этого показателя сохранялась. Выявленная тенденция к снижению HF % на 1 сутки свидетельствует о снижении выраженности парасимпатических влияний. На 7 сутки уровень SDNN у крыс первой группы был в 2 раза больше, чем в контроле ($p=0,035$), что отражает нарастание суммарного влияния регуляторных факторов на сердечный ритм. На 10 сутки введения этанола у крыс первой группы уровень CC1, характеризующий выраженность высокочастотных колебаний кардиоритма, оказался в 10 раз меньше, чем в контроле ($p=0,007$). На 21 сутки у животных, ежедневно получавших этанол, выявлены наиболее значимые изменения вегетативной регуляции. В этот срок исследования у крыс опытной группы CV % оказался в 2 раза меньше ($p=0,003$), а величина L/W – на 66 % меньше ($p=0,025$), чем у контрольных животных. Уровень HF %, отражающий вклад парасимпатических влияний в вегетативный тонус, сниженный в первые сутки введения этанола, у крыс первой группы оказался больше в 3 раза ($p=0,01$), величина VLF %, характеризующая вклад гуморальных механизмов, – на 27 % меньше ($p=0,03$), а уровень CC1 – на 96 % меньше ($p=0,010$), чем в контроле.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что нарушения уравновешенности вегетативных влияний за счет снижения выраженности парасимпатической активности выявлены уже после первого введения этанола и на 1 сутки наблюдения. На 7-10 сутки признаки дисбаланса ВНС нарастали и достигли своей максимальной выраженности на 21 сутки ежедневной алкоголизации. В этот срок исследования обнаружено нарастание парасимпатических влияний и угнетение гуморальных механизмов регуляции.

Кругликова А.А., Тулин Д.В., Яковлев А.Ю.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИСТОЛИЗОЦИТОВ НАСЕКОМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАН

(Научный руководитель – к.б.н. Несин А.П.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В медицине все большее применение находят методы избирательной терапии, позволяющие повысить таргетность лечения и избежать нежелательных побочных эффектов. К таким методам, безусловно, следует отнести клеточную терапию: стволовые клетки, Car-T-лимфоциты, иммунотерапия НК-клетками и др. При этом возможности применения ксеногенных тканей и клеток в настоящее время не изучены. Хотя ВОЗ разработала регламент для таких технологий, их практический потенциал неясен.

Цель. Изучить возможность применения ксеногенных клеток беспозвоночных в регенеративной медицине. Для этого следовало изучить жизнеспособность клеток беспозвоночных в среде, физиологичной для тканей млекопитающих. Описать поведение гемоцитов в *in vitro* модели раны и объективно оценить наблюдаемые процессы.

Материал и методы. Гистолизоциты выделяли из гемолимфы личинок синей мясной мухи *Calliphora vicina* 3 возраста, отмывали от плазмы и далее культивировали в среде на основе DPBS с добавлением 20 % термически инактивированной плазмы.

Также гистолизоциты были охарактеризованы с помощью цитохимических методов.

Для моделирования поведения гистолизоцитов в ране в культуру добавляли фрагменты скелетных мышц курицы/свиньи и клеточный детрит.

Дебрисно-детритную смесь готовили следующим образом: мягкие ткани свиньи/курицы измельчали, помещали в физиологический раствор. После пассивной седиментации крупных фрагментов надосадок собирали и центрифугировали при 1800g в течение 15 минут. Дальнейшие эксперименты проводили с полученным мутным надосадком. Зрелые фагоциты личинки помещали в полученную среду и инкубировали при комнатной температуре. Через четыре часа фагоциты пассивно осаждали и измеряли оптическую плотность надосадка. Значения оптической плотности соотносили с оптической плотностью исходного раствора. Изменение оптической плотности связывали с фагоцитарной активностью гемоцитов. Также поведение гемоцитов изучали с помощью цейтраферной съемки.

Результаты. Гистолизоциты *C. vicina* представляют собой клеточную линию гемоцитов, появляющихся в гемолимфе личинок перед метаморфозом и принимающих активное участие в утилизации распадающихся тканей. Интактный гистолизоцит – это крупная клетка (20-40 мкм), цитоплазма которой заполнена крупными вакуолями с содержимым катаболической природы. Клетки обладают амебоидной подвижностью и дают сильную реакцию на ферменты, характерные для фагоцитов.

При этом фагоцитарная активность гистолизоцитов является неиндуцированной, т.е. она не связана с защитными реакциями, а носит нормальный физиологиче-

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2021

ский характер. Гемоциты способны сохранять свою жизнеспособность на протяжении десятков часов.

В модели раны гистолизоциты, кооперируясь, полностью утилизировали даже крупные миофибриллы, «разбирая» их при этом на части. Также эти фагоциты элиминируют до 30 % детрита из инкубационной среды в течение нескольких часов.

Выводы. Проведенные исследования показывают возможность использования гистолизоцитов при лечении ран с дефицитом фагоцитов. Предлагаемый метод может стать новым направлением в регенеративной медицине.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-00032).

Лагутина Д.Д., Савкина А.А., Степанова Т.В.

**ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ
РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ
КОЖНОГО ЛОСКУТА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ
В УСЛОВИЯХ АБСОЛЮТНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Иванов А.Н.)

Центральная научно-исследовательская лаборатория

Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского
Саратов, Российская Федерация

Введение. Микро- и макроангиопатии, возникающие в результате хронической гипергликемии в условиях сахарного диабета, являются одними из ключевых причин инвалидизации пациентов эндокринологического профиля. В связи с этим вопросы профилактики и разработки новых способов коррекции ангиопатий остаются актуальными в практической медицине. Учитывая, что пациенты данной категории подвергаются значительной медикаментозной терапии в связи с их основным заболеванием, перспективными являются исследования, направленные на разработку немедикаментозных методов коррекции микроциркуляции. Ауто трансплантация полнослойного кожного лоскута (АТПКЛ) является одним из методов биостимуляции микрокровоотока и оказывает стимулирующий эффект на микроциркуляцию, изменяя в кровотоке баланс вазоактивных веществ, в частности гистамина.

Цель. Изучить значение гистаминергической системы в реализации эффектов АТПКЛ на микрокровооток на фоне аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс.

Материал и методы. Исследования были проведены на белых крысах, разделенных на три группы: контрольная, группа сравнения – животные с аллоксановым диабетом, опытная группа – животные с АТПКЛ на фоне аллоксанового диабета. Сахарный диабет у животных моделировали подкожным введением 5 % раствора аллоксана в 0,9 % растворе NaCl из расчета 100 мг/кг веса животного. АТПКЛ выполняли в межлопаточной области через 21 сутки после введения аллоксана. Методом лазерной доплеровской флоуметрии оценивали состояние микроциркуляции на коже тыльной поверхности стопы.

Результаты. В результате проведенных исследований выявлено снижение перфузионного показателя в группе сравнения под влиянием аллоксана. Вместе с тем в данной группе отмечалось перераспределение вклада активных механизмов модуляции микрокровотока, проявляющееся в статистически значимом снижении абсолютных амплитуд эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний. У крыс опытной группы под действием АТПКЛ отмечалось увеличение показателя перфузии, а также абсолютных амплитуд эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний по сравнению с животными, которым АТПКЛ не проводилась. При исследовании уровня гистамина в крови в группе сравнения было выявлено его снижение относительно интактных животных. Вместе с тем у животных опытной группы, которым выполнялась АТПКЛ, концентрация гистамина в плазме была выше как контрольных значений, так и значений группы сравнения.

Выводы. Дистантное стимулирующее действие АТПКЛ в условиях абсолютной инсулиновой недостаточности при экспериментальном аллоксановом диабете осуществляется за счет повышения концентрации гистамина в крови. Сосудорасширяющий эффект повышенной концентрации гистамина реализуется преимущественно за счет эндотелий-зависимых, нейрогенных и миогенных механизмов регуляции.

Манукян Р.А., Медведева В.О.

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Луцик М.В.)

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Воронеж, Российская Федерация

Введение. Одним из частых последствий черепно-мозговых травм (ЧМТ) являются когнитивные нарушения, проявляющиеся нарушением памяти и умственной работоспособности, а также нарушение двигательной и чувствительной активности. В настоящее время доказано, что при употреблении алкоголя данные признаки становятся более выраженными. Именно поэтому в нашей работе мы хотим выяснить влияние алкоголя на процессы восстановления функций нервной системы у людей, получивших ЧМТ.

Цель. Выяснить влияние алкоголя на процессы восстановления функций нервной системы у людей, получивших черепно-мозговую травму, дать характеристику клинического течения ЧМТ у людей, часто пребывающих в состоянии алкогольного опьянения, в сравнении с людьми, которые не злоупотребляют алкогольными напитками.

Материал и методы. В основу изучения взяты амбулаторные карты пациентов, проходивших процесс реабилитации после получения закрытой ЧМТ легкой и средней тяжести. Количество обследуемых составило 6 человек. Было сформировано две группы: группа людей, регулярно употребляющих алкоголь, и группа, которая спиртные напитки не принимает. Критерии включения в исследование: возраст от 20 лет, пострадавшие с ЧМТ без и с алкогольной интоксикацией, а также в их анамнезе отсутствуют врожденные пороки развития. Все испытуемые мужского пола. Их возраст составляет: 33, 45, 48, 52, 57, 60 лет. В исследовании участво-

вали как больные, которые впервые получили ЧМТ, так и те, что получили ее повторно. Различные виды исследований проводили на первой 1 неделе и через 1 месяц после получения ЧМТ с помощью следующих методов: лабораторных, иммунологических, нейропсихических, клинических, также проводилось изучение гемодинамических параметров и МРТ головного мозга.

Результаты. Установлено, что у лиц, которые злоупотребляют алкоголем, снижен уровень эритроцитов, повышено количество интерлейкинов, повышен уровень СОЭ. Также выявлено, что алкоголь оказывает негативное влияние на функции мозжечка, спинного мозга, гиппокампа и в целом на полушария головного мозга. К тому же, если у пациентов вследствие ЧМТ образовались гематомы, то при употреблении алкоголя они не только не исчезали, но и увеличивались в своих размерах, что может привести в дальнейшем к серьезным последствиям. Все эти факты приводят к замедлению процесса восстановления после ЧМТ.

При сравнении результатов лечения было выявлено, что гемипарез умеренного типа, которым страдали все испытуемые, у группы, которая не употребляла алкоголь, перешел в легкий тип, а у группы, злоупотребляющей алкоголем, гемипарез приобрел выраженный тип.

Были проведены исследования сухожильных, коленных и ахилловых рефлексов. В первую неделю у всех наблюдалось умеренное снижение рефлексов. Через месяц лечения у не пьющих людей отклонений не было выявлено, а у людей, злоупотребляющих алкоголем, наблюдалось резкое снижение рефлексов и мышечная слабость в конечностях.

Показано, что у всех обследуемых была выявлена неустойчивость в позе Ромберга. У группы, употребляющей алкоголь, наблюдаются пошатывания при выполнении данной позы. Также были проведены координационные тесты, которые в обеих группах выполнялись неуверенно с обеих сторон.

Через месяц при проведении теста Ромберга в группе людей, употребляющих алкоголь, поза была неустойчива, в то время как у здоровых людей проба соответствовала норме. Координационные тесты у первой группы выполнялись неуверенно с обеих сторон, а у второй группы движения были уверенные и четкие.

Жалобы, которые предъявляли все пациенты в начале лечения, а именно: снижение памяти, головокружение, нарушение сна, у пациентов, которые не принимали спиртные напитки, исчезли после лечения. У людей, злоупотребляющих алкоголем, данные симптомы остались.

Выводы. В ходе проведенной научно-исследовательской работы было установлено, что алкоголь оказывает пагубное влияние на нервную систему, не только замедляя процессы восстановления, но и, наоборот, усугубляя патологическое состояние организма.

Маркова К.Л., Горшкова А.А., Тыщук Е.В., Давыдова А.А.
**ВЛИЯНИЕ МИКРОВЕЗИКУЛ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ
НА АНГИОГЕНЕЗ**

(Научный руководитель – д.б.н. Соколов Д.И.)

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время механизмы и этапы протекания ангиогенеза изучены на достаточно высоком уровне. Однако изучение подходов к регуляции ангиогенеза остается одним из наиболее популярных направлений в современной науке в связи с перспективами лечения заболеваний, в основе патогенеза которых лежит неадекватное формирование сосудистой сети. НК-клетки играют важнейшую роль в сосудистом гомеостазе. Также в литературе имеются данные, что микровезикулы (МВ), высвобождаемые клетками, участвуют в регуляции ангиогенеза. При этом данных о влиянии МВ, продуцируемых НК-клетками, на ангиогенез практически нет.

Цель. Изучить влияние МВ естественных киллеров линии НК-92 на пролиферацию и миграцию ЭК, а также их способность формировать сосуды.

Материал и методы. Источником МВ служили клетки линии НК-92. Клетками-мишенями для изучения свойств МВ явились эндотелиальные клетки (ЭК) линии EAhy926. МВ выделяли при помощи метода дифференциального центрифугирования. Для стандартизации и количественной оценки МВ производили измерения содержания белка в них по методу Бредфорда. В исследовании использовали МВ с общим содержанием белка 33,28 мкг/100 мкл, 16,64 мкг/100 мкл, 3,33 мкг/100 мкл и 0,33 мкг/100 мкл. Для контроля размера выделяемых везикул проводили гранулометрический анализ, используя спектрометр Zetasizer NanoZS. Оценка влияния МВ клеток линии НК-92 на пролиферацию и миграцию ЭК оценивали при помощи культурального метода и спектрофотометрического анализа. Для оценки формирования капилляроподобных структур ЭК лунки 96-луночного планшета предварительно обрабатывали матриксом Matrigel (BD, США), далее вносили ЭК. В часть лунок были внесены МВ клеток линии НК-92 в различных концентрациях. Результаты культивирования ЭК в присутствии 2,5 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) принимали за базовый уровень. Клетки с МВ инкубировали в течение 24 часов при температуре 37 °С и 5 % CO₂. Эксперименты были поставлены четырехкратно. Каждая концентрация МВ была проанализирована в трех повторах. Учет данных во всех экспериментах производили при помощи микроскопа AxioObserver.Z1 (Zeiss, Германия) и компьютерной системы анализа изображений AxioVision (Zeiss, Германия). Помимо этого при помощи биохимических методов было оценено содержимое ЭК после их культивирования с МВ НК-клеток. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни.

Результаты. Культивирование ЭК с МВ, образованными естественными киллерами линии НК-92 с общим содержанием белка 33,28 мкг/100 мкл, вызывало снижение пролиферативной и миграционной активности ЭК по сравнению с базовым уровнем. При этом МВ клеток линии НК-92 с той же концентрацией белка

стимулировали увеличение длины капилляроподобных структур, образованных ЭК, по сравнению с базовым уровнем.

При помощи метода вестерн-блот установлено, что после инкубации ЭК в среде, содержащей МВ клеток линии НК-92, происходит перенос гланзима В из МВ в ЭК и активация в них каспазы-3,8 и 9.

Выводы. МВ естественных киллеров оказывают влияние как на отдельные этапы ангиогенеза (пролиферацию и миграцию ЭК), так и на весь процесс в целом. Помимо этого МВ естественных киллеров переносят цитотоксический белок в ЭК, вызывая в них активацию каспаз. Таким образом, МВ естественных киллеров выступают дистантным механизмом, реализующим цитотоксическую активность НК-клеток. В связи с этим МВ НК-клеток потенциально способны предотвращать развитие воспалительного процесса и опухолевый рост.

Работа поддержана государственным заданием № AAAA-A19-119021290116-1 и поисковым научным исследованием № АААА-А20-120041390023-5.

Медведева В.П., Урюпина Т.А., Белослудцева Н.В., Хундерякова Н.В.

**ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА «ТАКСИФОЛИНА АКВА»
НА АКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ
И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ**

(Научный руководитель – д.б.н., проф., з.д.н. РФ Миронова Г.Д.)

Пушкинский государственный естественно-научный институт
Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
Пушино, Российская Федерация

Введение. Известна важная роль митохондрий в механизмах повреждения и гибели клеток при сердечно-сосудистых заболеваниях. Однако вопросы соотношения дыхания митохондрий (аэробный процесс) и гликолиза (анаэробный процесс) в лимфоцитах крови при миокардитах не решены и мало изучены. В нашей работе исследовалась активность ключевого фермента митохондрий сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и фермента цитозоля лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в иммобилизованных на стекле лимфоцитах крови при помощи цито-биохимического метода у крыс при экспериментальном миокардите.

Цель. Изучить действие антиоксиданта «Таксифолин-аква» при экспериментальном миокардите у крыс на активность ключевого митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы и цитозольного фермента лактатдегидрогеназы в лимфоцитах крови.

Материал и методы. В опыте использовали крыс-самцов линии Вистар. Для моделирования экспериментального миокардита у крыс использовали раствор изопреналина гидрохлорида в стерильном физиологическом растворе, который вводили подкожно в дозе 150 мг/кг веса тела животного. Препарат вводили двукратно с перерывом в 24 часа. С целью коррекции патологических изменений миокарда крыс после воздействия изопреналина использовали раствор «Таксифолин-аква» в дозе 15 мг/кг веса тела животного, который добавляли в питьевую воду (в соотношении 1:10) и давали каждому животному индивидуально в *поилке* в ночное время в течение 14 дней после начала введения изопреналина.

Исследование активности СДГ и ЛДГ проводилось в цельной крови, взятой при декапитации животных. Из крови делали мазки, а затем после быстрой 30 сек. фиксации мазки инкубировали при 37 °С в течение 60 мин в присутствии: 1) 5 мМ ЯНТ (проба СДГ) и 2) 5 мМЛАК+5 мММАЛ + 1 мМ НАД (проба ЛДГ) в среде инкубации, содержащей 125 мМ КС1, 10 мМ Хепес, 1 мг/мл НСТ, рН 7.3. После окрашивания мазков нейтральным красным в течение 8 мин, их микроскопировали под масляной иммерсией при увеличении 1000 на микроскопе Лейка DM-2000. С каждого мазка выбирали 100 клеток лимфоцитов, далее анализировали компьютерной программой Cell Composer по площади окраски синего диформаза.

Результаты. Активность СДГ при экспериментальном миокардите достоверно увеличилась на 23 % от уровня здорового контроля ($P \leq 0,05$). Применение препарата Таксифолина-аква у миокардитных крыс привело к еще большему увеличению активности СДГ на 45 % относительно контроля и на 24 % относительно контроль с Таксифалином.

Активность фермента гликолиза ЛДГ у опытных миокардитных крыс достоверных отличий с контролем не имела. У контрольных животных с Таксифолином аква активность ЛДГ увеличена на 45 %. В опытных животных эта активность была увеличена, но недостоверно.

Выводы. 1. Таксифолин, увеличивая антиоксидантный статус контрольных животных, существенно повышает биоэнергетический статус организма. 2. При миокардите происходит достоверное увеличение СДГ, но не ЛДГ, что, по данным литературы, отражает адаптационные процессы в организме. 3. Применение Таксифолина увеличивает эти процессы по отношению к аэробному окислению, но не влияет на анаэробное окисление. 4. Таксифолин увеличивает СДГ и ЛДГ в лимфоцитах крови, поэтому его нужно применять при гипоксических расстройствах и при снижении метаболизма в организме. 5. На основании полученных данных можно заключить, что таксифолин усиливает митохондриальную активность в лимфоцитах крови при миокардите.

Работа поддержана грантом РФФИ №20-015-00029_А.

Миминошвили В.Р.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРИНИМАЮЩИХ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2

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

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецк, Украина

Введение. На сегодняшний день патофизиология и клиника диабетического кетоацидоза (ДКА) изучены и описаны во многих источниках литературы, однако с появлением новых вариантов лечения сахарного диабета (СД) сформировалось понятие зугликемического диабетического кетоацидоза (ЭДКА). ЭДКА – это клинический синдром, возникающий при СД как первого, так и второго типа, который характеризуется нормогликемией, метаболическим ацидозом и кетонемией.

Цель. Описать патофизиологические и клинические особенности течения ДКА у пациентов с СД, принимающих селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 145 историй болезни пациентов с СД I и II типа в возрасте от 35 до 70 лет, госпитализированных в состоянии ДКА в Центральную городскую клиническую больницу №3 г. Донецка за 2020 год. Анализировались данные анамнеза жизни, заболевания, жалобы пациентов, данные клинического и лабораторного обследования.

Результаты. В ходе исследования гендерные различия не установлены.

Анализ данных показал, что из всей группы обследуемых у 8 (5,5 %) больных ДКА протекал с нормогликемией, при этом 3 (2 %) пациента принимали SGLT2: 1 – дапаглифлозин, 2 – эмпаглифлозин.

При сборе анамнеза установлено, что у пациентов, принимающих SGLT2, длительность периода с начала проявления первых симптомов до поступления в эндокринологическое отделение составляла от 5 до 20 дней, а также предшествовали провоцирующие факторы: нарушение диеты, употребление алкоголя.

При анализе историй болезни установлено, что основными жалобами пациентов, принимающих SGLT2, были: тошнота, рвота, общая слабость, а также отсутствовали типичные жалобы на жажду, полиурию, потерю массы тела, которые предъявляли остальные пациенты контрольной группы. При лабораторном исследовании в общем анализе мочи была обнаружена ацетонурия у всех пациентов (100 %). Отличительной особенностью являлись показатели глюкозы крови у пациентов, принимающих SGLT2, которые не превышали 11,5 ммоль/л.

Вышеописанные данные, вероятно, характеризуются механизмом действия SGLT2, который заключается в усилении выведения и блокировании реабсорбции фильтрованной глюкозы из проксимальных извитых канальцев. Потеря глюкозы с мочой вызывает метаболические нарушения, приводящие к состоянию кетоацидоза, при этом показатели глюкозы крови не повышаются свыше 13,9 ммоль, что является не характерным для ДКА. Кроме того, SGLT2 напрямую стимулируют высвобождение глюкагона из поджелудочной железы, что усугубляет дисбаланс глюкагон-инсулин и подавляет удаление бета-гидроксибутирата и ацетоацетата почками. SGLT2 также увеличивают реабсорбцию кетонов, поэтому кетоз является обычным явлением у пациентов, принимающих SGLT2, и такого триггера, как нарушение диеты, алкоголь, хирургическое вмешательство, инфекция или голодание, может быть достаточно, чтобы вызвать ЭДКА.

Выводы. С появлением новых вариантов лечения СД, нормогликемический вариант ДКА становится все более распространенным. Учитывая это, повышение осведомленности пациентов и врачей о риске ЭДКА при использовании SGLT2 приведет к улучшению результатов лечения в условиях неотложной терапии.

Моторная Н.А.

НАРУШЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА ПРИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Суслов А.В.)

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет)

Москва, Российская Федерация

Введение. Целостность кишечного эпителиального барьера зависит от многих факторов, одним из которых является кишечная микробиота. Барьерная функция слизистой оболочки кишки реализуется с помощью цитокинов или непосредственно прямого межклеточного контакта иммунных клеток кишечника с бактериями. Установлено, что короткоцепочечные жирные кислоты, синтезируемые кишечной микробиотой, служат источником энергии для эпителия. Также кишечная микробиота активирует синтез секреторного IgA и способствует правильному формированию плотных соединительных контактов между эпителиальными клетками. IgA смещает микроокружение кишечника в противовоспалительном направлении и способствует росту комменсалов. При нарушении сложных морфофункциональных характеристик кишечного эпителия снижается антимикробная, иммунорегуляторная и регенеративная способность слизистой оболочки. Насыщение организма токсинами и медиаторами воспаления из кишечника необходимо рассматривать в качестве дополнительного патогенетического звена при многих органных нарушениях, особенно у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии. Следовательно, определение связи между кишечными бактериями и целостностью эпителиального кишечного барьера является актуальным вопросом современной медицины.

Цель. В эксперименте установить взаимосвязь между дисбиотическими нарушениями и целостностью кишечного эпителиального барьера.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на крысах линии Wistar, разделенных на опытную и контрольную серию. Животным опытной серии моделировали антибиотик-ассоциированный дисбактериоз. В качестве антибиотика выбран Цефтриаксон. Животным опытной серии ежедневно, на протяжении 10 дней внутримышечно вводили препарат в дозе 15 мг/кг/сут. Животным контрольной серии вводили физиологический раствор 1,0 мл. Контрольные сроки наблюдения 1, 5, 10, 15, 20 и 30 сутки.

Результаты. Использование антибактериальной терапии в течение 10 дней уменьшает высоту ворсинок на 282 мкм ($p < 0,001$). На фоне антибактериальной терапии выявляется достоверное увеличение показателя уровня интерлейкина-1 бета (IL-1 β). Уровень IgA в течение первых 5 суток антибактериальной терапии недостоверно превышал контроль на 25 % ($p > 0,05$), в дальнейшем была установлена нисходящая динамика показателя. На 5 и на 10 сутки после курса антибактериальной терапии происходит увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов, *P. vulgaris* до 10^2 - 10^4 КОЕ/г и *P. aeruginosa* до 10^4 КОЕ/г. Также нами установлено снижение количества бифидо- и лактобактерий. При проведении корреляционного анализа между изменениями в составе кишечной микробиоты и уровнем IL-1 β , эндогенной интоксикацией и гистологическими изменениями в стенке кишки установлена умеренная корреляция $r=0,35$, $r=0,38$ и $r=0,41$.

Выводы. Антибиотическая терапия вызывает разрушение целостности эпителиального кишечного барьера. Дисбиотические нарушения в кишечнике крыс коррелируют с уровнем IL-1 β , эндогенной интоксикацией и гистологическими изменениями кишечного эпителия.

Негматова К.Н.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ МОЧЕВЫХ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ СБОРЕ МОЧИ

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

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Москва, Российская Федерация

Введение. Формирование и прогрессирование рефлюкс-нефропатии на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) приводит к развитию хронической болезни почек и инвалидизации в раннем детском возрасте. Определение в моче уровней биомаркеров почечного повреждения позволяет проводить раннее выявление патологических изменений и определить их характер, оценить выраженность воспаления и фиброгенеза.

Цель. Сравнить уровни мочевых биомаркеров воспаления (IL-8, IL-18, MCP-1, sTNFR), ангио- (VEGF) и фиброгенеза (TGF- β 1) у детей с ПМР при раздельном сборе мочи из мочевого пузыря и лоханки почки на стороне ПМР.

Материал и методы. Раздельное определение уровней биомаркеров в моче из мочевого пузыря и почек выполнено 50 пациентам (76 почечные единицы, ПЕ) в возрасте от 4 месяцев до 15 лет (средний возраст 4,6 \pm 3,2 года) с ПМР I-V степени. ПМР был односторонним у 24 детей (24 ПЕ; 48 %), двусторонним у 26 (52 ПЕ). Контрольную группу составили 16 детей без патологии мочевой системы, стратифицированные по возрасту и гендерной принадлежности. Сбор мочи из мочевого пузыря и лоханки почки на стороне ПМР осуществлялся во время цистоскопии или открытого оперативного вмешательства. Количественное определение уровней провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-18), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), растворимого фактора некроза опухоли (sTNFR) в моче проводилось методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Статистическая обработка данных выполнена в программе SPSS Statistics 23.0. Результаты представлены в виде медианы (Me), интерквартильного размаха (IQR), p_k – достоверность различий с контрольной группой.

Результаты. У детей с ПМР вне зависимости от его степени отмечалось достоверное повышение уровней мочевых биомаркеров воспаления IL-8 (пг/мл) (Me=74,0; IQR=98,6; $p_k < 0,001$), IL-18 (пг/мл) (Me=28,7; IQR=21,0; $p_k < 0,001$), MCP-1 (пг/мл) (Me=183,5; IQR=132,9; $p_k < 0,001$); ангиогенеза VEGF (пг/мл) (Me=132,5; IQR=127,0; $p_k < 0,001$) и фиброгенеза TGF- β 1 (пг/мл) (Me=38,6; IQR=19,8; $p_k < 0,001$). При раздельном анализе мочи из каждой ПЕ, даже у детей с двусторонним ПМР одинаковой степени, уровни биомаркеров достоверно отличались IL-8 ($p=0,048$), IL-18 ($p=0,023$), MCP-1 ($p=0,037$), VEGF ($p=0,019$), TGF- β 1 ($p=0,042$). У пациентов

с односторонним ПМР значения биомаркеров из интактной почки не отличались от показателей контрольной группы ($p_k=0,074$).

Выводы. Раздельный анализ уровней мочевых биомаркеров у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом позволяет проводить неинвазивный мониторинг течения патологического процесса и осуществить контроль эффективности эндоскопического или хирургического метода лечения, нефропротективной терапии.

Нистарова А.В.

ОЦЕНКА ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ПРИ СИНДРОМЕ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

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

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Клиническая симптоматика тяжелого течения пневмонии часто сопровождается нарушением водно-солевого обмена – олигоурией, гипонатриемией, снижением чувства жажды. Причинами столь тяжелых нарушений водно-солевого обмена может быть избыточная концентрация вазопрессина в крови, такое состояние в литературе описывается как синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Цель. Оценить функциональное состояние почек и разработать метод функциональной диагностики синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

Материал и методы. Обследовано 39 детей в возрасте от 3 до 17 лет, в том числе 28 пациентов с острым течением пневмонии, включая 9 с пневмонией и SIADH. Группа сравнения – 11 детей с бронхиальной астмой в стадии ремиссии, поступающих в клинику для планового обследования. Оценку функции почки проводили по следующей схеме. Вечером перед сном отмечали время последнего мочеиспускания, после чего пациенты не употребляли пищу и воду в течение ночи. Утром собирали первую пробу мочи (контроль), затем пациенты выпивали воду в объёме 10 мл/кг массы тела. В течение 60 минут собирали пробы мочи, измеряли объем каждой порции и проводили ее лабораторный анализ. Методы исследования сыворотки крови и мочи: осмометрия, пламенная фотометрия, ИФА.

Результаты. В утренних пробах мочи у всех обследуемых детей отмечен низкий диурез, высокая осмоляльность проб мочи и отрицательные значения осмотически свободной воды. После реакции на водную нагрузку дети с пневмонией были разделены на 2 группы. У 9 пациентов с пневмонией не происходило достоверного увеличения диуреза, сохранялась высокая осмоляльность проб мочи, продолжалась реабсорбция осмотически свободной воды, следовательно, продолжалось действие антидиуретического гормона. У этих детей был предположен SIADH. Остальные дети с пневмонией и дети в группе сравнения реагировали на водную нагрузку путем увеличения диуреза, за счет экскреции осмотически свободной воды, снижали осмоляльность проб мочи. Свободная от натрия вода качественно отличается у пациентов с пневмонией от SIADH. Сопоставление концентрации вазопрессина

и копептина в одних и тех же пробах мочи у детей с SIADH до и после водной нагрузки показало высокую корреляцию между этими показателями.

Выводы. Ведущими симптомами при диагностике SIADH является гипонатриемия, гипоосмоляльность крови. Диагностическую ценность показали расчеты клиренса осмотически свободной воды и свободной от натрия воды. Выявлена высокая корреляция между антидиуретическим гормоном и копептином в исследованных пробах мочи.

Работа поддержана Грантом РФФ № 18-15-00358.

Орлова Е.А.

МОНИТОРИНГ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ SARS-COV-2 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ (ИРКУТСК, РОССИЯ)

(Научный руководитель – д.м.н. Огарков О.Б.)

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
Иркутск, Российская Федерация

Введение. Заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2, быстро приняло характер пандемии и поразило уже около 80 млн пациентов. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 может служить прогностическим фактором тяжести заболевания и/или смертности. Текущие клинические рекомендации не предусматривают количественного измерения вирусной нагрузки при ПЦР-диагностике, однако её роль в патогенезе заболевания требует изучения.

Цель. Разработать подход количественной оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 по значению порогового цикла (Ct), получаемого в ходе рутинной лабораторной ПЦР-диагностики вируса, и провести мониторинг вирусной нагрузки среди первично-выявленных пациентов из г. Иркутск.

Материал и методы. Мы провели мониторинг вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в образцах носоглотки и зева, полученных от 1265 пациентов из г. Иркутск с первично диагностированным положительным результатом ПЦР-теста. Сбор клинических образцов проводили с 1 июля по 10 ноября 2020 г. Из анализа были исключены пациенты с диагнозами COVID-19 или ОРВИ. Выделение генетического материала из образцов проводили набором реагентов «РеалБест экстракция 100», выявление РНК SARS-CoV-2 – набором «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (Вектор-Бест) методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Согласно инструкции производителя, чувствительность выявления РНК составляет 1×10^3 копий/мл, значение Ct, при котором образец считается положительным, равно 40, поэтому для последующих вычислений мы приняли Ct 40, соответствующим концентрации 1×10^3 копий в мл раствора положительного контрольного образца (ПКО). Для определения количества копий РНК SARS-CoV-2 в клинических образцах использовали регрессионный анализ, значимость различий в значении Ct оценивали с помощью t-критерия и U-критерия с учётом нормальности выборок, различия считали достоверными при уровне значимости $P \leq 0,05$.

Результаты. Для определения количества копий РНК SARS-CoV-2 в клинических образцах мы использовали уравнение регрессии вида $Y = A \times X^B$, где Y соответствует значению Ct, X – количеству копий/мл, A и B – коэффициенты, значения которых получили, построив калибровочную кривую зависимости Ct от серийного

разведения ПКО. Потерю материала на этапе выделения РНК учитывали, определяя St внутреннего контрольного образца (ВКО), предусмотренного протоколом производителя, с использованием аналогичного степенного уравнения регрессии для кривой серийного разведения ВКО. Значение вирусной нагрузки для образца выражали как десятичный логарифм от значения нормализованного количества копий вируса на мл образца.

Средние значения вирусной нагрузки за месяц в течение изучаемого периода составили: 5,18 в июле ($SD=1,84$), 6,14 в августе ($SD=2,39$), 6,95 в сентябре ($SD=2,06$), 7,04 в октябре ($SD=2,11$), 6,48 с 1 по 10 ноября ($SD=2,10$). Максимальная средняя вирусная нагрузка, приходящаяся на октябрь 2020 г., достоверно отличается от средней вирусной нагрузки за другие месяцы, кроме сентября ($P<0,02$ для каждого критерия и каждой сравниваемой выборки).

Выводы. Предложенный подход количественного определения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 легко воспроизводим при диагностике SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени с использованием ВКО. Степень вирусной нагрузки, определяемую таким образом, можно рассматривать в качестве маркера для последующих клинических и эпидемиологических исследований. Наблюдаемый в настоящей работе максимум средней вирусной нагрузки среди пациентов г. Иркутск, приходящийся на сентябрь-октябрь 2020 г., соответствует началу распространения второй волны COVID-19 в регионе. Вероятно, увеличение вирусной нагрузки в этот период могло происходить за счёт множественного заражения от нескольких вирусовыделителей.

Павлова Л.Е., Тимина М.Ф., Ильязяц Д.А., Афанасова Я.О.
**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ
МОНОАМИНОКСИДАЗЫ А (MAOA-LPR)
И МЮ-ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА (OPRM1) В ФОРМИРОВАНИИ
АЛКОГОЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ У МАКАК-РЕЗУС**

(Научные руководители – д.м.н., проф., член-корр. Имянитов Е.Н., д.м.н. Панченко А.В.)

НИИ медицинской приматологии
Сочи, Российская Федерация

Введение. Низшие приматы характеризуются сходными с людьми алкоголь-ассоциированными нарушениями, позволяют вести длительные исследования в контролируемых условиях. Генетическое сходство с людьми дает возможность использовать приматов для систематизации знаний о молекулярно-генетических предикторах алкогольной зависимости. Полиморфизмы генов моноаминоксидазы А (MAOA-LPR) и μ -опиоидного рецептора (OPRM1) являются перспективными маркерами предрасположенности к алкогольной зависимости у человека, а в ортологических генах макак-резус эти полиморфизмы функционально идентичны.

Цель. Провести анализ уровня потребления этанола приматами вида *Macaca mulatta* различных генотипов на этапе формирования алкогольной мотивации.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 37 клинически здоровых половозрелых самцах макак-резус (*Macaca mulatta*) в возрасте 8-16 лет (ФГБНУ «НИИ медицинской приматологии», г. Сочи). На основании ранее проведенного скрининга по SNP гена OPRM1 (C77G) и VNTR гена MAOA макак-резус разделили

на 5 групп: «OPRM1 гетерозигота» (n=8) – носители G-аллеля гена OPRM1 в гетерозиготном состоянии, «OPRM1 гомозигота» (n=4) – носители G-аллеля гена OPRM1 в гомозиготном состоянии, «MAOA» (n=8) – носители низкоактивного аллеля гена моноаминоксидазы, «OPRM1+MAOA» (n=8) – носители G-аллеля гена OPRM1 в гетерозиготном состоянии и низкоактивного аллеля гена моноаминоксидазы, «Контроль» (n=9) – животные без мутантных аллелей. Алкогольную мотивацию формировали согласно апробированной методике (Шмалий и соавт., 2019). Первый этап состоял в инициации алкогольной мотивации с ограниченным доступом к раствору этанола различной концентрации (62 дня), второй этап – в формировании алкогольной мотивации (55 дней) при свободном доступе животных к 4 % раствору этанола. Ежедневно регистрировали потребление раствора этанола, проводили расчет уровня потребления г этанола на кг массы тела животного в сутки.

Результаты. С помощью дисперсионного анализа на основе критерия Краскела–Уоллиса с поправкой на множественные сравнения в тесте Данна получили следующие результаты. В контрольной группе за период наблюдения при формировании алкогольной мотивации медиана потребления этанола составила 0,88 г/кг/сут (95 % ДИ 0,81-0,96 г/кг/сут). Статистически значимые различия в уровне потребления этанола с контрольной группой были выявлены в группе «OPRM1 гомозигота» (медиана 1,16 г/кг/сут, 95 % ДИ 1,06-1,28 г/кг/сут, $p < 0,0001$) и в группе «MAOA» (медиана 1,2 г/кг/сут, 95 % ДИ 1,09-1,28 г/кг/сут, $p < 0,0001$). В группах «OPRM1+MAOA» (медиана 0,88 г/кг/сут, 95 % ДИ 0,78-0,95 г/кг/сут) и «OPRM1 гетерозигота» (медиана 0,93 г/кг/сут, 95 % ДИ 0,85-1,00 г/кг/сут) статистически значимые различия в уровне потребления этанола с контрольной группой отсутствовали.

Выводы. Полученные данные позволяют сделать заключение о влиянии мутантного аллеля гена OPRM1 в гомозиготном состоянии и низкоактивного аллеля гена MAOA на усиленное потребление этанола макаками-резус при формировании алкогольной мотивации. Таким образом, выявлены генетические маркеры риска развития алкогольной зависимости по генам OPRM1 и MAOA, что потенциально может быть использовано для первичной профилактики, ранней диагностики и персонализированной терапии.

Павлюкевич А.Н.

ВЛИЯНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА НА СИСТЕМУ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА У ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Беляева Л.Е.)

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
Витебск, Республика Беларусь

Введение. Нами было выявлено, что у 3-месячных крыс, матери которых подвергались стрессу во время беременности, нарушается функционирование системы продукции оксида азота (NO), поэтому актуальным является поиск способов ограничения негативных последствий пренатального стресса, если действие стрессоров во время беременности по каким-либо причинам неизбежно.

Цель. Оценить влияние рыбьего жира (РЖ), вводимого беременным крысам на фоне стресса, на величину среднего артериального давления (СрАД) и содержание продуктов, отражающих образование и действие NO, у их потомства.

Материал и методы. Эксперименты одобрены комиссией по биоэтике ВГМУ. Беременных 4-месячных крыс разделили на группы «контроль» и «стресс». Крыс группы «стресс» со 2-го по 16-й день беременности подвергали 3-кратному лишению пищи в течение суток, 2-кратной иммобилизации в воде ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$) в течение 20 мин., 2-кратному контакту с экскрементами кошек в течение суток, чередуя воздействия стрессоров через различные промежутки времени. Половине беременных крыс в каждой группе ежедневно внутривенно вводили крахмальный клейстер, а второй половине – РЖ из расчета 60 мг/кг/сут. эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (изготовитель ЗАО «Биосола», Литва). У 3-месячного потомства неинвазивным методом измеряли СрАД; в сыворотке крови таких крыс методом ИФА определяли концентрацию эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтазы (eNOS и iNOS, соответственно), асимметричного диметиларгинина (АДМА), циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 10.0».

Результаты. Пренатальный стресс способствовал повышению СрАД на 17,4 % у самцов и на 16,7 % у самок, но не влиял на ЧСС у потомства. В сыворотке крови пренатально стрессированных самцов: 1) снижалось содержание eNOS на 12,9 %; 2) повышалась концентрация iNOS на 49,9 %; 3) повышалось содержание АДМА на 63,1 %; 4) снижалась концентрация цГМФ на 31,9 %, по сравнению с таковыми в сыворотке крови контрольного потомства-самцов. У пренатально стрессированных самок наблюдалась тенденция к снижению содержания eNOS ($p=0,066$), повышение концентрации iNOS на 30,6 % без статистически значимых изменений в содержании АДМА и цГМФ, по сравнению с таковыми у потомства-самок группы «контроль». Введение РЖ беременным крысам группы «стресс» предотвращало повышение СрАД и не влияло на значения ЧСС у их потомства. У потомства-самцов группы «стресс+РЖ» в сыворотке крови выявлены: тенденция ($p=0,081$) к повышению содержания eNOS; снижение концентрации iNOS на 21,8 %; снижение содержания АДМА на 37,4 %; повышение концентрации цГМФ на 48,3 %, по сравнению с таковыми у самцов, матери которых во время беременности подвергались стрессу, но не получали РЖ. У потомства-самок группы «стресс+РЖ» статистически значимых изменений концентрации eNOS, АДМА, цГМФ выявлено не было; содержание iNOS снижалось на 25,8 %, по сравнению с содержанием этой изоформы NO-синтазы в сыворотке крови потомства-самок группы «стресс».

Выводы. Рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способен ограничивать выраженность нарушений функционирования системы продукции NO у потомства обоих полов, что, в свою очередь, предотвращает повышение артериального давления у пренатально стрессированного потомства.

Пази М.Б., Белан Д.В.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
В ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ
СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА
В МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ СНА У КРЫС**

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Екимова И.В.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Хроническое недосыпание является одним из самых распространенных стрессорных факторов, затрагивающих здоровье современного человека, и может быть результатом особенностей профессии (медицинские работники, военнослужащие, летчики и др.), образа жизни, увеличения доступности компьютеров и телевизоров. Хронический недостаток сна может приводить к снижению когнитивных функций, повышению эмоциональной реактивности и предрасполагать к развитию нервно-психических, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний. На данный момент патофизиологические причины этих нарушений остаются нераскрытыми. Также остается неясным, насколько эффективно срабатывают молекулярные механизмы защиты мозга в ответ на стрессорный для организма фактор недосыпа.

Цель. Выяснить, приводит ли хроническое недосыпание к деструктивным изменениям в голубом пятне и вентральной тегментальной области (ВТО) среднего мозга, сопряженных с нарушением эмоционального поведения у крыс.

Материал и методы. Исследование выполнено на самцах крыс популяции Вистар в возрасте 6 мес. Для проведения тотальной депривации сна (ДС) клетку с животным помещали на орбитальный шейкер SkyLine (ELMI, Россия). Использовали методологию хронического недосыпания 3 ч ДС и 1 ч возможности сна непрерывно в течение 5 дней. Для выявления отставленных во времени признаков депрессивно-подобного поведения (ангедонии) через 2 недели после окончания ДС был проведен тест на предпочтение сахарозы. Для оценки деструктивных изменений в ВТО и голубом пятне были применены методы иммуногистохимии и иммуноблоттинга. Для маркирования дофамин (ДА)- и норадреналин (НА)-ергических нейронов использовали первичные антитела против тирозингидроксилазы. Анализ всех полученных данных осуществлялся с помощью программы Statistica 7.0 с применением Т-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни.

Результаты. Через 2 недели после окончания ДС у 56 % крыс опытной группы выявлены признаки ангедонии, о чем свидетельствовало снижение предпочтения сахарозы на 30 % по сравнению с контрольными значениями. Установлено, что гедонистический дефицит был сопряжен с гибелью ДА-ергических нейронов в ВТО (17 %) и НА-ергических (26 %) – в голубом пятне. В выживших нейронах изученных структур наблюдалось повышение содержания маркера стресса эндоплазматического ретикулула (ЭПР-стресс) шаперона Grp78, а также апоптических белков СНОР и кластеризованной каспазы Cas3. Полученные результаты указывают о вовлечении проапоптической ветви стресса ЭПР в патогенез нейродегенерации, индуцированной хроническим недосыпанием.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что хронический недостаток сна приводит к дисфункции ДА-ергической и НА-ергической систем головного мозга, участвующих в регуляции эмоционального поведения, что может лежать в основе патогенеза депрессивных расстройств.

Поддержано грантом на создание и развитие НЦМУ «Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости» (№ 075-15-2020-916 от 13.11.2020).

Панюков В.А.

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДА ВАЗОПРЕССИНА В ПОВЕДЕНИИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АУТИЗМОМ

(Научные руководители – к.м.н. Панина Ю.А., д.м.н. Малиновская Н.А.)

Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Красноярск, Российская Федерация

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) – это группа неврологических заболеваний, обусловленных пренатальным нарушением развития головного мозга и характеризующееся социально-коммуникативными нарушениями и наличием стереотипного поведения. На текущий момент нет четко установленной и общепринятой этиологии РАС, что связано большим количеством симптомов, трудностью в диагностике, большим количеством механизмов-кандидатов в развитии патологии. Современные реалии показывают рост числа пациентов с РАС в развитых странах. В связи с этим возрастает социально-экономическая значимость изучения механизмов развития РАС и поиска точек приложения терапии. Vogie и Dromand установили, что коррекция дефицита вазопрессина в боковой перегородке головного мозга крыс с экспериментальной моделью аутизма улучшает социальное поведение.

Цель. Изучить взаимосвязь концентрации нейропептида вазопрессина в биологических жидкостях и в аффецированных регионах головного мозга и социальное поведение при экспериментальном аутизме.

Материал и методы. Работа проведена при поддержке гранта ФГБОУ КрасГМУ «Роль нейропептида вазопрессина в поведении крыс с экспериментальным аутизмом» (приказ 465 осн от 25.07.2018 п.2.2) на базе НИИ молекулярной медицины и патобиохимии. Объектом исследования являлись животные обоего пола, полученные от здоровых самок репродуктивного возраста белых крыс линии Wistar: контрольная (n=9) и экспериментальная группа (n=12). Экспериментальная модель аутизма была создана путем введения подкожных инъекций самкам крыс на 12 сутки беременности вальпроевой кислоты в дозировке 500 мг/кг веса, растворенной в физиологическом растворе. Контрольная группа создавалась путем введения физиологического раствора из расчета 1 мл/кг веса крысы на тех же сроках беременности. Тестирование животных осуществляли на 25 сутки жизни.

Особенности поведения оценивали посредством расширенного теста «Открытое поле» с помощью программы для видеотрекинга ANY-maze (Stoelting Co., США), «Социального пятипопыточного теста» и теста на аутогруминг. После проведения поведенческих тестов животные экспериментальной и контрольной групп

умерщвлялись путём транскардиальной перфузии для дальнейшего извлечения головного мозга и приготовления гистологических срезов. Срезы подвергались реакции ИГХ, оценивали экспрессию AVPR1a в базолатеральной миндалине. С гомогенатами гипоталамуса, гипофиза, базолатеральной миндалины головного мозга проводили реакцию ИФА для определения концентрации вазопрессина в тканях головного мозга. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы Statplus Professional методами непараметрической статистики, различия принимали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Наше исследование установило повышенную концентрацию вазопрессина, а также значительно повышенную экспрессию гена AVPR1a в тканях головного мозга крыс с экспериментальным аутизмом в сравнении с контрольной группой.

Выводы. Выявлена взаимосвязь повышенной концентрации нейропептида вазопрессина в биологических жидкостях и в аффецированных регионах головного мозга и нарушениях социального поведения при экспериментальном аутизме.

Пересторонина М.В.

**ПОКАЗАТЕЛИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ
И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ
НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
КАК МАРКЕРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ
ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА**

(Научные руководители – д.м.н., проф. Корпачева О.В., к.м.н., доц. Пальянов С.В.)

Омский государственный медицинский университет

Омск, Российская Федерация

Введение. Гемодинамически значимый (ГЗ) открытый артериальный проток (ОАП) – один из факторов, ведущих к увеличению продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ), повышению риска развития осложнений, таких как некротический энтероколит, внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия, а также неблагоприятного исхода у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Поиск дополнительных маркеров ГЗОАП из числа показателей ИВЛ и кислотно-основного состояния (КОС) капиллярной крови представляется патогенетически обоснованным и актуальным с практических позиций принятия решения о тактике ведения пациентов данной категории.

Цель. Выявить клинико-патогенетические параллели между показателями ИВЛ, КОС капиллярной крови новорожденных с ЭНМТ и гемодинамической значимостью ОАП.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены новорожденные обоих полов с ЭНМТ, поступившие в БУЗ ОО «Городской клинический перинатальный центр» на второй этап выхаживания и разделенные по данным ЭХОКГ на 2 группы: 1 – ГЗОАП (n=16) и 2 – ОАП (n=14). Показатели ИВЛ и КОС капиллярной крови по дням жизни подвергнуты статистической обработке при помощи описательных статистик – медиана, интерквартильный размах; сравнение двух несвязанных групп проводилось при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Результаты. Статистически значимые отличия между группами по показателям КОС крови в сочетании с более жесткими параметрами ИВЛ в 1-й группе выявлены на 9-й день жизни. ТСО₂ (общее содержание углекислоты) составило в 1-й группе 25,3 ммоль/л (от 23,3 до 27,5 ммоль/л), во 2-й – 21,3 ммоль/л (от 19,9 до 23,6 ммоль/л), статистическая значимость $p=0,001$. НСО₃- (концентрация бикарбоната) в группах составила 23,85 ммоль/л (от 21,85 до 25,9 ммоль/л) и 20,05 ммоль/л (от 18,4 до 22,1 ммоль/л) соответственно, $p=0,007$. SBC (стандартный бикарбонат): 21,35 ммоль/л (от 20,3 до 23,5 ммоль/л) и 18,8 ммоль/л (от 18,1 до 19,7 ммоль/л) соответственно, $p=0,01$. ВЕб (избыток оснований в крови): -3,15 (от -5,45 до -0,95) и -6,1 (от -7,5 до -5,4), $p=0,01$. ВЕесf (стандартный избыток оснований): -2,95 (от -5,5 до -0,4) и -6,8 (от -7,1 до -5,3), $p=0,01$. При этом по показателям рН, рСО₂, SpO₂ (по данным пульсоксиметрии) статистически значимых отличий в группах не найдено.

Статистически значимые отличия между группами выявлены по параметру частоты аппаратных вдохов (ЧДапп): 50 в минуту (от 35 до 55 в минуту) в 1-й группе и 30 в минуту (от 16 до 50 в минуту) во 2-й, $p=0,007$. При этом общая частота вдохов, с учетом самостоятельных вдохов пациента, в группах значимо не отличалась: 56 в минуту (от 50 до 61 в минуту) и 52 в минуту (от 42 до 60 в минуту), $p=0,48$.

Выводы. Таким образом, статистически достоверные отличия в группах получены в начале второй недели жизни, когда типично протекающий респираторный дистресс-синдром новорожденных должен быть купирован, а параметры ИВЛ и показатели газового состава крови должны улучшаться. Однако в группе новорожденных с ГЗОАП зарегистрирована более выраженная зависимость от ИВЛ. При этом, несмотря на большую ЧДапп, общее содержание углекислоты в крови этих пациентов было статистически значимо выше, чем у пациентов с гемодинамически незначимым ОАП. Можно предположить, что дыхательный ацидоз в данной ситуации был скорректирован при помощи ИВЛ, а нарушения газообменной функции легких у данной группы пациентов сохранялись. Параметры КОС пациентов 2-й группы с тенденцией к метаболическому ацидозу при отсутствии статистически значимых отличий по показателю рН крови в группах, возможно, объясняются частичной компенсацией за счет дыхательной системы, что может говорить о динамическом улучшении газообменной функции легких у данной группы пациентов. Для выявления патогенетических факторов формирования метаболического ацидоза у новорожденных с гемодинамически незначимым ОАП и патогенетического обоснования дополнительных маркеров ГЗОАП требуется дальнейшее исследование.

Першина Е.Н.^{1,2}, Вайкишнорайте М.А.¹, Берникова О.Г.¹, Овечкин А.О.^{1,2}
**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ
ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ В МОДЕЛИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ**

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Азаров Я.Э.)

¹Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН

²Медицинский институт Сыктывкарского государственного университета

им. Питирима Сорокина

Сыктывкар, Российская Федерация

Введение. Сахарный диабет (СД) ведет к электрическому ремоделированию миокарда и увеличивает риск желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Механизмы аритмогенеза при СД изучены недостаточно. Более того, в нескольких экспериментальных исследованиях показано парадоксальное антиаритмическое действие.

Цель. Изучение влияния длительности СД и уровня гипергликемии на аритмогенную готовность миокарда желудочков в экспериментальной модели ишемии/реперфузии.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 98 кроликах породы Шиншилла обоих полов, возрастом 6-8 месяцев. У 55 кроликов был индуцирован СД 1 типа путем внутривенного введения аллоксана (120 мг/кг массы тела). У наркотизированных кроликов при спонтанном синусном ритме в условиях открытой грудной клетки с поверхности желудочков сердца отводили униполярные электрограммы в 64 отведениях. В каждом отведении определяли время активации (АТ, $dV/dt \min$ в период комплекса QRS), время окончания реполяризации (RT, $dV/dt \max$ в период Т-волны) и длительность реполяризации по интервалу активация–реполяризация (ARI, разность между АТ и RT). Для создания острой локальной ишемии миокарда переднюю межжелудочковую ветвь левой коронарной артерии перевязывали на 15 минут с последующей 15-минутной реперфузией. Для статистического анализа использовали SPSS Statistics Base 23.0. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Количество аритмий во время ишемии не различалось между группами, но количество реперфузионных желудочковых тахикардий и/или фибрилляций (ЖТ / ФЖ) было выше в группе СД (14 из 55) по сравнению с контролем (3 из 43, $p=0,017$). У животных с диабетом однофакторная логистическая регрессия показала, что риск развития реперфузионной ЖТ/ФЖ повышался с увеличением длительности СД и уровня глюкозы крови (ОШ 1,058; 95 % ДИ 1,025-1,092; $p < 0,001$; и ОШ 1,119; 95 % ДИ 1,045-1,198; $p=0,001$ соответственно). Однако только длительность СД оставалась независимым предиктором развития реперфузионных ЖТ/ФЖ при многофакторном логистическом регрессионном анализе (ОШ 1,060; 95 % ДИ 1,006 1,117; $p=0,029$). Среди электрофизиологических параметров продолжительность СД была связана с увеличением АТ \max (В 0,152; 95 % ДИ 0,049–0,255; $p=0,005$) и интервала активации–реполяризации (ARI) (В 0,900; 95 % ДИ 0,315-1,484; $p=0,003$). Увеличение ARI было единственной электрофизиологической характеристикой, являющейся предиктором развития ЖТ/ФЖ (ОШ 1,028; 95 % ДИ 1,009-1,048; $p=0,004$).

Выводы. Таким образом, у кроликов с экспериментальным диабетом продолжительность реполяризации, нарастающая с увеличением длительности СД, связана с повышенной аритмогенной готовностью миокарда желудочков к жизнеугрожающим реперфузионным аритмиям.

**Писарев К.А., Арсланова Л.Ф., Перминов А.В., Протопопов В.А.
РОЛЬ КИСЛОЙ И НЕЙТРАЛЬНОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗ
В ГЕНЕРАЦИИ ЦЕРАМИДА В M.SOLEUS
ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ**

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

Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Российская Федерация

Введение. Было показано, что функциональная разгрузка задних конечностей на различных сроках приводит к увеличению уровня церамида в *m. soleus* мышей и крыс (Брындина и соавт., 2014, 2018). Существуют несколько путей образования церамида, один из них – сфингомиелиназный гидролиз. Однако вклад определенных видов сфингомиелиназ в генерацию церамида при разгрузке мышц остается неизученным.

Цель. Исследование вклада кислой и нейтральной сфингомиелиназ (aSMase, nSMase) в повышение образования церамида (Cer) при гипогравитационной разгрузке постуральных мышц (*m. soleus*).

Материал и методы. Исследование проведено на белых крысах-самцах массой 180-200 г. Разгрузку мышц моделировали путем антиортостатического вывешивания (АОВ) по Ильину–Новикову в модификации Morey–Holton в течение 12 часов (1 группа), части из них до и во время АОВ вводили кломипрамин или GW4968 (2 и 3 группа соответственно), контролем служили интактные крысы. После окончания воздействий проводили иммунофлуоресцентное исследование поперечных срезов *m. soleus* с использованием антител против Cer, aSMase и nSMase (Abcam).

Результаты. АОВ приводило к усилению интенсивности свечения aSMase и Cer в области сарколеммы и саркоплазмы волокон *m. soleus* относительно контроля. При АОВ на фоне введения кломипрамина иммунофлуоресценция aSMase оставалась практически на уровне значений контрольной группы, уровень церамида также был достоверно ниже в сравнении с группой АОВ без введения препарата. В группе с применением блокатора nSMase GW4968 иммунофлуоресценция Cer была еще более выраженной, чем в группе АОВ без введения препаратов. При исследовании иммунореактивности nSMase достоверных различий по сравнению с контролем не найдено ни во 2, ни в 3 группах.

Выводы. Таким образом, функциональная разгрузка в течение приводит к усилению интенсивности свечения aSMase и Cer в *m. soleus*. Кломипрамин уменьшает уровень aSMase и Cer при АОВ до значений, сопоставимых с контрольной группой. Отсутствие достоверных изменений иммунореактивности nSMase и понижающего уровень Cer действия GW4968 может указывать на больший вклад aSMase в генерацию Cer на ранних сроках функциональной разгрузки мышц.

Работа выполнена при поддержке РФФ, проект № 16-15-10220.

Подъячева Е.Ю., Шмакова Т.В., Онопченко А.В.
**МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТРОЙ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ НА КРЫСАХ WISTAR**

(Научный руководитель – к.б.н. Торопова Я.Г.)

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. На сегодняшний день расширяются фармакологические возможности лечения онкологических заболеваний, и, как следствие, увеличивается продолжительность жизни на фоне химиотерапии и поддерживающего лечения. В условиях успешного противоопухолевого лечения на первый план стали выходить осложнения, связанные с его токсическим воздействием на здоровые ткани и органы. Препараты антрациклинового ряда широко применяются в онкологической практике для лечения широкого спектра солидных и гематологических опухолей. Это определяет необходимость поиска механизмов, реализующих развитие тех эффектов химиопрепаратов, с которым ранее не сталкивались. Для решения этих задач необходимы новые модели, которые бы могли отразить эти эффекты.

Цель. Разработать оптимальную модель доксорубициновой (DOX) кардиомиопатии с фиброзным поражением и отдаленным развитием диастолической дисфункции на крысах Wistar.

Материал и методы. Исследование проводили на 35 самцах крыс стока Wistar (4 группы), массой 393 ± 38 г. Перед началом исследования и по его окончании производили взвешивание животных и регистрацию ЭХОКГ (внутренние размеры левого желудочка /LVID/, толщина передней и задней стенок LV во время диастолы; рассчитывалась фракция укорочения /FS/). Введение DOX для групп А (15 мг/кг) и С (20,4 мг/кг) проводили 6 раз через день. В группе В (25 мг/кг) введение DOX осуществляли 10 раз каждый день. Контрольной группе вводили 1 мл 0,9 % р-р натрия хлорид 6 раз через день. На момент окончания исследования в условиях ингаляционного наркоза (изофлюран) с помощью раствора KCl совершали остановку сердца, после чего производили взятие жизненно важных органов: сердце, печень, почки, легкие. Органы фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине и после стандартной гистологической проводки изготавливали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином. Для оценки достоверности различий между двумя и более несопряженными совокупностями применяли критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты. У групп В и С после 6 дня введения DOX наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния. Смертность у животных группы В к 12 дню составила 100 %, у группы С к 13 дню – 30 %, у группы А к 14 дню – 10 %. Результаты ЭХОКГ в группе А на 13 день демонстрировали достоверное снижение FS (до – $54,5 \pm 5,9$ %; после – $37,5 \pm 5,5$ %; $p \leq 0,001$) и LVIDs (до – $3,1 \pm 0,53$ мм; после – $4,1 \pm 0,37$ мм; $p \leq 0,001$). Гистологическое исследование сердца выявило у всех групп капиллярное полнокровие, наиболее выраженное в группе В. Также в данной группе имеется частичная утрата миофибрилл кардиомиоцитов. В образцах группы А в печени наблюдаются умеренное венозное полнокровие, расширенные пространства Диссе. Капилляры мозгового вещества почки расширены и полнокровны. У групп В и С в печени отмечаются венозное полнокровие, некроз гепатоцитов,

диффузное нарушение структуры печеночных балок, очаги гидropической дистрофии. У группы В – венозное полнокровие коркового и мозгового вещества почек, умеренная атрофия канальцев и некроз отдельных эпителиоцитов. У групп С – слабая атрофия почечных канальцев. В целом у всех групп отмечаются геморрагии в интерстициальной ткани семенников, в висцеральной жировой ткани брюшной полости, в подслизистом и слизистом слоях железистой части желудка.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что модель введения с суммарной дозой DOX от 20 мг/кг подходит для оценки острой кардиотоксичности. Можно предположить, что суммарная доза 15 мг/кг является подходящей для оценки хронической кардиотоксичности. В связи с этим будут проводиться дальнейшие исследования.

*Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Ситникова К.В.,
Ерошина О.Д., Блохин И.С.*
**ВЛИЯНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ
НА ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ СТУДЕНТОВ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Долгова Е.М.)

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского
Саратов, Российская Федерация

Введение. Циркадные ритмы – циклические колебания интенсивности различных биологических процессов, связанные со сменой дня и ночи, обычно 24 часа. Общеизвестно, что циркадный ритм является важным физиологическим механизмом управления в человеческом организме.

Цель. Определить влияние внедрения дистанционного формата обучения, образовательных программ в on-line-формате на биологические ритмы студентов-медиков.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели было проведено анонимное анкетирование студентов различных курсов и факультетов Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. Выборочная совокупность – 450 респондентов.

Результаты. Респонденты были поделены на две группы: I группа – студенты 1-3 курсов, II группа – студенты 4-6 курсов. Было выяснено, что сон студентов первых трех курсов составлял 3-5 часов (32 %) во время дистанционного обучения, а во время очного – 1-3 часа (36 %), тогда как студенты 4-6 курсов – спали 7-9 часов (46 %) и 3-5 часов (34 %) соответственно. Умственная активность респондентов после длительного бодрствования – снижалась (74,2 %). Предпочтительным временем суток, в которое респондентам легче было заниматься умственной деятельностью, являлся день (44 %) – для всех курсов. Важным было определение группы работающих респондентов в ночные смены, что составило (14 %), а также времени, которое они затрачивали на сон после ночных смен – это 9 часов (61 %). При этом их умственная активность резко снижалась при недостаточном количестве сна (62,5 %). Большинство респондентов воспринимало дистанционное обучение как вспомогательную форму учебного процесса (92,6 %), представляющую возможность получения знаний в удобное время и месте (94,4 %), однако по эффективности оценивали этот формат как ниже среднего (60,5 %). У большинства опрошен-

ных была выявлена зависимость настроения от продолжительности сна (75,1 %): более раздражительны (46,9 %) при сокращении длительности и легко расстраивались (37,5 %). На вопрос о быстрой адаптации режима дня респондентов к дистанционной форме обучения большинство студентов дали положительный ответ (89,3 %).

Выводы. Во время дистанционного обучения у респондентов увеличилась продолжительность сна, что повлияло на их биологические ритмы – улучшилась умственная активность и работоспособность. Респонденты легче занимались умственной деятельностью днем, однако после длительного бодрствования у них снижалась умственная активность. Большинству респондентов, работающих в ночную смену, чтобы войти в свой нормальный биоритм нужно спать больше 9 часов, в противном случае у них резко снижались умственная деятельность и работоспособность. Респонденты рассматривали дистанционную форму обучения как вспомогательную форму, но в то же время относились к ней более негативно, чем к традиционной. У основной массы респондентов имелась зависимость настроения от продолжительности сна, при сокращении которого они бывали более раздражительными и легко расстраивались. Большинство респондентов отметили, что быстро адаптировали режим дня к дистанционной форме обучения.

Полякова А.П.

ВЛИЯНИЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ГЛУТАМАТА EAAT2 НА КИНЕТИКУ NMDA-ОПОСРЕДОВАННЫХ ТОКОВ

(Научный руководитель – к.б.н. Малкин С.Л.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Глутамат является главным возбуждающим медиатором центральной нервной системы. Передача возбуждения в глутаматергических синапсах осуществляется через воздействие на глутаматные рецепторы (например, ионотропные NMDA- и AMPA-рецепторы). Избыточное выделение глутамата, например при эпилептических судорогах, может приводить к гипервозбуждению нейронов и эксайтотоксичности. Удаление глутамата из внеклеточного пространства осуществляется преимущественно глиальными переносчиками обратного захвата EAAT1 и EAAT2. В связи с этим изучение роли переносчиков обратного захвата глутамата в синаптической передаче важно для понимания физиологии судорожных процессов.

Цель. Изучить роль EAAT2 в формировании кинетики синаптического ответа в условиях повышенного выброса глутамата.

Материал и методы. Было исследовано влияние блокады EAAT2 на кинетику NMDA-опосредованных токов в пирамидных нейронах поля CA1 гиппокампа. В экспериментах использовались горизонтальные переживающие срезы головного мозга крыс трехнедельного возраста, содержащие гиппокамп и энторинальную кору, толщиной 300 мкм. Синаптические ответы вызывались пачечной электрической стимуляцией коллатералей Шаффера (5 стимулов с частотой 100 Гц) и регистрировались в пирамидных нейронах поля CA1 гиппокампа с помощью метода локальной фиксации потенциала (patch clamp). NMDA-опосредованные токи фармаколо-

гически изолировались путём блокады AMPA-, ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов (DNQX 20 мкМоль/л, бичукуллин 10 мкМоль/л и CGP-55845 5 мкМоль/л соответственно). Регистрация токов для каждого нейрона производилась при фиксируемых потенциалах -40 и +60 мВ. Для блокады транспортеров EAAT2 использовался их специфический антагонист TFB-ТВОА (350 нМоль/л).

Результаты. Блокада EAAT2 приводила к замедлению фазы спада NMDA-опосредованных токов, регистрируемых при -40 мВ, в среднем в 12 раз (τ спада, мс: контроль 90 ± 20 , $n=10$; TFB-ТВОА 1126 ± 187 , $n=10$, $p < 0,001$). NMDA-опосредованные ответы, регистрируемые при фиксируемом потенциале +60 мВ, имели в 3,7 раза более медленную кинетику спада, чем при -40 мВ (τ спада, мс: -40 мВ 90 ± 20 ; +60 мВ 339 ± 59 , $p < 0,001$, $n=10$). При этом при блокаде EAAT2 кинетика NMDA-опосредованных токов не зависела от фиксируемого потенциала (τ спада, мс: TFB-ТВОА -40 мВ 1126 ± 187 ; TFB-ТВОА + 60 мВ 1247 ± 222 , $p=0,26$, $n=10$).

Выводы. Полученные результаты указывают на ключевую роль процесса обратного захвата глутамата в формировании синаптического ответа в условиях высокой активности работы синапсов в поле CA1 гиппокампа. Значительные различия в кинетике NMDA-опосредованных ответов, вероятно, обусловлены влиянием заряда мембраны на диффузию заряженных молекул глутамата во внесинаптическое пространство, где осуществляется его обратный захват.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 16-15-10201.

Приймак А.Б.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Корпачева О.В.)

Омский государственный медицинский университет

Омск, Российская Федерация

Введение. Вопросы, связанные со стрессом и его ролью в патологии, остаются актуальными и популярными в научной среде с начала 20-го века. В условиях стремления современной медицины к персонификации, активно ведется изучение стрессовой реактивности и ее роли в патогенезе заболеваний. Доклинической базой для таких изысканий являются исследования на животных. В этой связи зачастую стоит задача оценить стрессоустойчивость животных, в том числе для учета индивидуальной реактивности. Существует множество методов оценки стрессоустойчивости, которые существенно различаются.

Цель. Сравнить тест «принудительное плавание с грузом» (ПП) и тест «открытое поле» (ОП), как методы оценки стрессоустойчивости лабораторных животных в эксперименте.

Материал и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 110 беспородных крысах-самцах массой 300-400 г. Животные были ранжированы поочередно двумя методами. Тест «открытое поле» проведен в круглой арене белого цвета в течение 3 минут с регистрацией поведенческих параметров двигательной активности и подсчетом коэффициента стрессоустойчивости. Тест ПП проводился с грузом 10 % от массы тела животного в емкости высотой 70 см при температуре воды 29 ± 1 °С. Регистрировалось время плавания и дополнительные поведенческие

характеристики. Животные в обоих тестах ранжированы на группы по стрессоустойчивости на высокоустойчивых, низкоустойчивых и амбивалентных, в соответствии с методикой. Проведен статистический анализ.

Результаты. В тесте ПП выявлена значимая корреляция между временем плавания и количеством замираний животного в толще воды (Fr) $r=0,69$. Время первого всплытия, число всплытий (nV), попытка освободиться от груза (gg) достоверных зависимостей не показали. Перекрестный корреляционный анализ с тестом ОП также выявил отсутствие значимой связи переменных. В рамках ОП обнаруживается заметная обратная зависимость времени замирания и горизонтальной двигательной активности ($r=-0,67$). Также при помощи метода локтя и случайного леса оценена возможность прогнозирования результатов оценки стрессоустойчивости в обоих тестах через дополнительные переменные. При этом точность на тестовой выборке оказалась равной 1 при использовании переменных nV , gg , Fr для ПП. В ОП точность составила 0,95 при использовании времени груминга (tGr), замираний, числа болюсов. Попытка оценить возможность прогнозирования ПП через ОП показала точность, равную 0,33.

Выводы. Тесты «открытое поле» и «принудительное плавание» оценивают различные аспекты стрессоустойчивости. Они не способны заменять друг друга, но при совместном использовании могут более полно характеризовать стрессовую реактивность животных в физиологическом и эмоциональном аспектах. Методику оценки стрессоустойчивости в тесте ПП можно дополнить подсчетом числа всплытий, замираний в толще воды, учетом попытки животного освободиться от груза. Эти показатели просты в регистрации и могут быть полезны в комплексной оценке стрессоустойчивости. Время груминга, время замирания и число болюсов не учитываются при расчете коэффициента стрессоустойчивости в ОП, но в комплексе они способны повысить точность оценки.

Протопопов В.А., Султанов Р.В., Васильев М.А.
**РОЛЬ ЦЕРАМИДА В ДЕСТРУКТУРИЗАЦИИ САРКОЛЕММЫ
И ГЕНЕРАЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА
ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ**

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

Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Российская Федерация

Введение. Известно, что атрофия скелетных мышц тесно связана с оксидативными процессами (Powers et al., 2006). Считается, что основными источниками свободных радикалов в скелетных мышцах являются НАДФН-оксидазы (NOX2 и NOX4) и митохондрии. В то же время было показано, что функциональная разгрузка мышц сопровождается существенными модификациями клеточной мембраны, в том числе увеличением уровня церамида, что приводит к образованию церамид-обогащенных мембранных доменов (CEMD) (Bryndina et al., 2018a) и нарушению структуры липидных рафтов (Petrov et al., 2017, Bryndina et al., 2018b). Существуют данные о том, что активность НАДФН-оксидазы тесно связана с состоянием рафтов и CEMD (Bollinger et al., 2005, Weixing Han et al., 2008). Одним из маркеров рафтов является белок флотиллин-1 (Flot-1). Однако взаимосвязь церамида, окси-

дательных процессов и изменений структуры мембран при функциональной нагрузке изучена недостаточно.

Цель. Исследование иммунореактивности и локализации церамида (Cer), кислой сфингомиелиназы (aSMase), флотиллина-1 (Flot-1), NOX2 и NOX4 в m. soleus при 14-дневном антиортостатическом вывешивании (АОВ) в условиях введения ингибитора aSMase кломипрамина.

Материал и методы. Исследование проведено на белых крысах-самцах массой 180-200 г. Животных подвергали антиортостатическому вывешиванию (АОВ) по Ильину–Новикову в модификации Morey–Holton в течение 14 дней, части животных до и во время АОВ вводили кломипрамин, контролем служили интактные крысы. После окончания воздействий проводили иммуногистохимическое исследование m. soleus с использованием антител против Cer, Flot-1, aSMase, NOX2 и NOX4.

Результаты. АОВ приводило к увеличению интенсивности свечения и изменению распределения Cer, Flot-1, aSMase, NOX2 и NOX4 в области сарколеммы и саркоплазмы волокон m. soleus относительно контроля. При АОВ на фоне введения кломипрамина иммунофлуоресценция данных маркеров была значительно ниже, чем у животных, не получавших препарат.

Выводы. Таким образом, функциональная разгрузка в течение 14 дней приводит к усилению интенсивности свечения и распределения Cer, Flot-1, aSMase, NOX2 и NOX4, что указывает на возможную зависимость перестройки липидных рафтов и усиление оксидативных процессов в скелетных мышцах. Кломипрамин уменьшает уровень Cer, Flot-1, aSMase, NOX2 и NOX4 при АОВ, что может указывать на участие aSMase и Cer в дестабилизации липидных рафтов и, как следствие, генерации оксидативного стресса при функциональной разгрузке мышц.

Работа выполнена при поддержке РФФ, проект № 16-15-10220.

Распутин Д.А.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ МУЛЬТИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Гаврилова Е.Г.)

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

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время широко распространены кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения за счет достижений анестезиологии и реаниматологии в вопросах поддержания жизнедеятельности организма пациента в условиях отсутствия его самостоятельной сердечной деятельности. Несмотря на это, искусственное кровообращение – повреждающий агент системного характера. Гемодилюция, вызванная бескровным объемом заполнения аппарата, гипотермия, используемая с целью органопротекции, в сочетании с гемодинамическими изменениями (отсутствие пульсирующего кровотока) и синдромом системной воспалительной реакции приводят к нарушениям микроциркуляции в органах и системах. Подключение пациента к аппарату искусственного кровообращения приводит к искажению физиологических процессов в организме и создает предпо-

сылки к развитию водно-электролитных нарушений, функциональным нарушениям работы головного мозга и почек. Сочетание недостаточности двух и более систем органов позволяет заподозрить мультиорганную дисфункцию, которая представляет собой универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния.

Цель. Оценить влияние длительности искусственного кровообращения на развитие синдрома мультиорганной дисфункции и нарушение водно-электролитного баланса.

Материал и методы. В исследование включено 108 пациентов, которым было выполнено кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения.

У всех пациентов фиксировалось время искусственного кровообращения, на основании которого они были разделены на три группы: I группа – пациенты с длительностью ИК до 120 минут, II группа – длительность ИК от 120 до 180 минут, III группа – длительность ИК более 180 минут.

На следующем этапе в каждой группе пациентов производилась диагностика мультиорганной дисфункции и нарушений водно-электролитного баланса: диагностика острого почечного повреждения с помощью шкалы KDIGO; диагностика послеоперационного делирия как проявления острой церебральной недостаточности с помощью САМ- ICU; оценка пациентов по шкале SOFA; диагностика водно-электролитных нарушений (гипернатриемии и внутриклеточной дегидратации); сочетание мультиорганной дисфункции и водно-электролитных нарушений.

Результаты. С увеличением длительности искусственного кровообращения возрастала частота диагностированного послеоперационного делирия в группах (I – 33 %, II – 50 %, III – 75 %) и острого почечного повреждения (I – 40 %, II – 48 %, III – 60 %). Частота мультиорганной дисфункции также коррелировала с длительностью ИК (I – 16 %, II – 25 %, III – 32 %). Сочетание синдрома мультиорганной дисфункции с нарушениями водно-электролитного баланса чаще встречалось в группе пациентов с большей длительностью ИК (I – 7 %, II – 11 %, III – 26 %).

Выводы. Увеличение длительности искусственного кровообращения способствует нарастанию частоты как изолированной недостаточности отдельных систем органов (ОПП, послеоперационный делирий), так и мультиорганной дисфункции (сочетание недостаточности двух и более систем органов), а также мультиорганной дисфункции и водно-электролитных нарушений.

Роева Д.А., Карасев А.С., Брындин С.В., Горбунов А.С., Орлов В.Д.
**ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
НА СОСТОЯНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА
ЗДОРОВЫХ КРОЛИКОВ**

(Научные руководители – к.м.н., доц. Халепов О.В., к.м.н., доц. Афанасенкова Т.Е.)

Смоленский государственный медицинский университет

Смоленск, Российская Федерация

Введение. В последние годы в медицине все более широкое применение находит низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), в том числе у больных кардиологического профиля. Показано, что лазерная терапия снижает степень кли-

нических проявлений у больных стенокардией, в подостром периоде инфаркта миокарда, способствует реабилитации больных в постинфарктном периоде. Но как любой физический терапевтический фактор лазерное излучение при высоких дозах воздействия может оказывать неблагоприятное влияние на организм в целом, в том числе и на сердечно-сосудистую систему, даже при отсутствии тяжелой патологии.

Цель. Оценить влияние высоких доз дистанционного низкоинтенсивного лазерного воздействия на состояние электрической активности сердца у здоровых кроликов.

Материал и методы. Лабораторным кроликам под общим наркозом регистрировали ЭКГ в трех стандартных и трех усиленных отведениях при скорости протяжки ленты 25 мм/сек. и вольтаже 10 мм. Животных первой группы (n=5) после регистрации ЭКГ ежедневно, в течение 10 дней, подвергали действию НИЛИ в предварительно эпилированной области правого бедра. В качестве источника лазерного излучения использовали импульсный полупроводниковый лазер «Узор-2К» с длиной волны 0,89 мкм при частоте следования импульсов 1500 Гц с экспозицией 8 минут. Разовая поглощенная доза лазерного излучения составила 5832×10^{-5} Дж/см². Кроликам второй группы (n=5) проводили мнимое облучение с той же экспозицией. Регистрацию ЭКГ проводили после первого действия НИЛИ, на 1, 3, 7, 10 и 21 сутки эксперимента. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы StatSoft «Statistica 10.0» с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют, что исходные показатели ЭКГ у животных первой и второй группы существенно не различались.

Выявлено, что у кроликов опытной группы на 1 сутки наблюдения частота сердечных сокращений (ЧСС) после действия НИЛИ оказалась больше, чем у контрольных животных на 33 % (p=0,04). Обнаружено, что после лазерного воздействия высота зубца R у кроликов опытной группы оказалась меньше, чем у контрольных животных в исходный день и на 7 сутки наблюдения в 2 раза (p=0,03). На 21 сутки у животных первой группы высота зубца R оказалась в 2,2 раза меньше, чем у кроликов контрольной группы (p=0,04), хотя 10-кратное лазерное воздействие к этому сроку уже было закончено, то есть можно говорить о долговременном влиянии НИЛИ на состояние электрической активности сердца. Уже после первого лазерного воздействия у животных опытной группы выявлено повышение сегмента ST на 0,7 мм (p=0,03). На первые сутки эксперимента, после действия НИЛИ, сегмент ST оказался выше контрольных значений на 0,9 мм (p=0,03), на 3 и 7 сутки – на 1,2 мм (p=0,02), а на 10 сутки наблюдения – на 1,3 мм (p=0,01).

Выводы. Таким образом, дистанционное низкоинтенсивное лазерное воздействие оказывало влияние на электрическую активность сердца здоровых кроликов уже после первого облучения, а выявленные изменения сохранялись в динамике наблюдения. Особого внимания заслуживает отсроченный эффект НИЛИ: различия ЭКГ параметров у животных опытной и контрольной групп обнаружены на 21 сутки наблюдения, хотя облучение лазером проводилось лишь в течение первых 10 суток исследования. Выявленный подъем сегмента ST у животных, получавших лазерное воздействие, может отражать явление ранней реполяризации миокарда у здоровых животных под влиянием дистанционного влияния высоких доз НИЛИ, хотя механизм такого действия нуждается в дальнейшем изучении.

Романенко Ю.В., Налетова Д.А., Сидоренко М.Д., Панченко П.С.
ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ
ГЕПАТОЦИТОВ, МОРФОЛОГИЮ ЛЁГКИХ И КАРТИНУ КРОВИ
У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

Ростовский государственный медицинский университет

Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. В последние годы стали фиксировать варе-ассоциированную болезнь лёгких (VAPI) у лиц, использующих электронные сигареты. Известно, что при нагревании жидкости для варе во время «парения» образуются формальдегид и акролеин. Доказано, что последний обладает цитотоксическим действием, вызывает окислительное повреждение и митохондриальную дисфункцию в гепатоцитах. Но данных о возможном влиянии альдегидов на митохондрии гепатоцитов при использовании варе не обнаружено.

Цель. Исследовать влияние варе на функциональное состояние митохондрий гепатоцитов, морфологические особенности лёгких и оценить картину крови.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе кафедры патологической физиологии РостГМУ в течение 120 дней на 35 нелинейных крысах. Животные были разделены на интактную (n=5) и 3 опытные (n=10 в каждой) группы (гр.), подвергавшиеся ежедневному окуриванию парами варе от 3 мл жидкости с разным содержанием никотина (0 мг, 3 мг и 12 мг соответственно). Для этого экспериментальные группы помещали в герметичную камеру и подавали пары от варе через насос каждые 10-15 с в течение 15 мин до полного испарения жидкости в баке. На 120 день животных декапитировали, собирали кровь и забирали печень и лёгкие. Кровь исследовали на биохимический анализ (БА) – АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, общий анализ крови (ОАК) выполняли в гематологическом анализаторе Mythic 18, для получения лейкоцитарной формулы изготавливали мазки. Из печени выделяли митохондрии и оценивали их функциональное состояние методом респирометрии в OxuGraph+ system. Лёгкие фиксировали в 10 % растворе формалина и изготавливали гистологические срезы 4 мкм с последующей окраской гематоксилином-эозином. Статистическую обработку производили в программе STATISTICA 10. Статистически значимый результат считался при $p < 0,05$ по Kruskal–Wallis test.

Результаты. В 3 гр. умерли 2 крысы до окончания эксперимента от дыхательной недостаточности по данным аутопсии и микроскопическому исследованию лёгких.

Гистологическое исследование лёгких экспериментальных групп показало в разной степени выраженности развитие пневмонии (в том числе абсцедирующей), бронхита (в том числе гнойного), инфильтрацию частичками угля и имбибицию кровью, а также абсцессов. В ОАК зафиксировали увеличение количества лейкоцитов во всех экспериментальных группах в сравнении с интактной, лимфоцитов у 1 гр. в сравнении с другими, увеличение моноцитов у 2 гр. в сравнении с 1, а также у 3 гр. в сравнении со 2, гранулоцитов у 1 и 2 гр. в сравнении с другими. Исследование мазков крови показало увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов у 3 гр. в сравнении со 2 и между 1 и 3 гр., эозинофилов у 1 и 2 гр. в сравне-

нии с другими, базофилов между 2 и 3 гр., лимфоцитов у 3 гр. в сравнении со 2 и 4 гр., бластных клеток у 1 и 2 гр. в сравнении с 4.

Результаты респирометрии показали снижение малонатого коэффициента у 3 гр. (1,188) в сравнении с 1 (1,438), 2 (1,492) и 4 (1,498) гр. Отмечено снижение коэффициента дыхательного контроля у 3 (0,716) гр. в сравнении с 1 (1,045) и между 3 и 4 (1,026) гр.

Выводы. Длительное использование vare может приводить к развитию воспаления лёгких и дыхательной недостаточности. Изменения в крови говорят о выраженном воспалительном процессе в организме и токсическом изменении гранулоцитов. Результаты респирометрии указывают на изменение дыхательной активности митохондрий гепатоцитов. По совокупности данных, можно заключить, что выраженность патологических изменений зависит от количества никотина в жидкости для vare – чем больше никотина, тем более явный патологический процесс. Таким образом, использование vare может приводить к развитию бронхопневмонии, общей интоксикации организма, токсическому изменению клеток крови и снижению функциональной активности митохондрий гепатоцитов.

Россинская Р.И.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ВИТАМИНА С У ЖИВОТНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛИЗОСОМАЛЬНОГО АППАРАТА

*(Научные руководители – к.б.н., доц. Кижина А.Г.^{1,2},
д.м.н., проф. Герасимова-Мейгал Л.И.¹)*

¹Петрозаводский государственный университет

²Институт Биологии Карельского Научного Центра РАН
Петрозаводск, Российская Федерация

Введение. В медицине витамин С известен не только как противораковое средство, но и как мощный антиоксидант, защищающий мембраны и другие клеточные системы от действия свободных радикалов. Также витамин широко применяют для поддержания иммунной системы, его успешно используют при лечении 40 различных заболеваний человека (Куроптева, 2001). Имеются сведения об усилении бактерицидных и хемотатических свойств лейкоцитов под влиянием витамина С у пациентов с редким генетическим заболеванием – синдромом Чедиака-Хигаши человека (СЧХ) (Weening et al., 1981). При СЧХ человека и аналогичном расстройстве у животных выявлены «гигантские» гранулы, в результате нарушения нормального формирования лизосом, и как следствие ослабление цитотоксической функции лейкоцитов. Эксперименты по влиянию витамина С на функциональную активность лейкоцитов при СЧХ в основном проводились *in vitro*.

Цель. Оценка влияния витамина С на морфофункциональные свойства лейкоцитов при нарушении, аналогичном СЧХ человека.

Материал и методы. Объектом исследования являлись сапфировые норки – животная модель СЧХ человека и темно-коричневые норки. Животные опытной группы к основному рациону получали витамина С 100 мг/голову в течение 20 дней. Исследование мазков крови опытных и контрольных животных проводили

с помощью светового микроскопа с использованием программы ВидеоТест 4.0, позволяющей измерять размеры и площадь клеток и внутриклеточных объектов.

Результаты. В ходе работы установлено, что витамин С увеличивал общее содержание лейкоцитов крови сапфировых норок и изменял их состав. В опытной группе было зафиксировано достоверное увеличение содержания моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов – основных участников фагоцитоза. При этом препарат не изменял состав и количество лейкоцитов у темно-коричневых норок.

Исследование морфометрических параметров лимфоцитов продемонстрировало различия площади и ядерно-клеточного отношения (ЯКО) у норок двух окрасов. Различия также касались реакции со стороны этих клеток к действию препарата у сапфировых и темно-коричневых норок. Методы компьютерной морфометрии получили свое признание в клинической медицине. Есть сведения, что увеличение размеров лимфоцитов и снижение ЯКО свидетельствуют об активации клеток (Кондурцев и др., 2010). Установлено, что темно-коричневые норки имели более крупные лимфоциты по сравнению с сапфировыми норками, при этом добавка витамина С у них увеличивала ЯКО и долю более мелких клеток. Лимфоциты сапфировых норок оказались менее чувствительны к действию препарата: достоверного изменения морфометрических параметров зафиксировано не было.

Выводы. Норки двух окрасов продемонстрировали разную чувствительность к действию витамина С. Препарат у сапфировых норок увеличивал общее количество лейкоцитов и относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Добавка витамина изменяла размерные характеристики лимфоцитов стандартных норок, не оказывая достоверного влияния у норок сапфирового окраса. В целом, учитывая полученные данные, витамин С оказал положительный эффект на сапфировых норок, имеющих генетически обусловленный морфофункциональный дефект лейкоцитов, заключающийся в увеличении содержания иммунокомпетентных клеток крови.

Работа выполнена на средства федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0218-2019-0073).

Рудель А.Е., Дятлова А.С.

ИЗУЧЕНИЕ ОРЕКСИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

(Научный руководитель – к.м.н. Гаврилов Ю.В.)

Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Хроническая алкогольная зависимость является полигенным и полиэтиологическим заболеванием. По данным доклада Всемирной организации здравоохранения, каждый двенадцатый случай смерти связан с избыточным употреблением алкоголя. Большая часть случаев смерти выявлена среди мужчин.

Несмотря на продолжительность существования и широкое распространение по всему миру данной проблемы, а также ее многочисленные исследования, патогенез алкогольной зависимости до конца не изучен.

В нескольких исследованиях сообщалось, что орексинергические нейроны, расположенные в гипоталамусе, могут участвовать в регуляции системы вознаграждения.

дения и мотивации, а также, что орексинергическая система участвует в поведенческих и неврологических механизмах злоупотребления алкоголем и наркотиками.

Продемонстрировано, что количество орексин-содержащих нейронов увеличивается при опиатной зависимости у людей и кокаиновой и алкогольной зависимостях у крыс.

Согласно имеющимся данным литературы, орексинергическая система влияет на употребление алкоголя в экспериментальных моделях на животных, однако степень участия орексинергической системы в процесс развития алкогольной зависимости у людей не изучена.

Цель. Сравнительное изучение изменений орексинергической системы гипоталамуса у пациентов, страдающих хронической алкогольной зависимостью, и лиц без патологии ЦНС.

Материал и методы. Исследование проводили на аутопсийном материале ткани гипоталамуса человека, полученного из архивов патологоанатомических отделений. Материал был получен от 8 доноров мужского пола в возрасте от 44 до 64 лет, в течение 24 часов после наступления смерти. Хранение осуществляли в 10 % забуференном формалине в течение 1-3 месяцев при температуре 4 °С.

У пациентов контрольной и опытной групп были диагностированы заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. У пациентов опытной группы врачами профильных направлений был диагностирован хронический алкоголизм. Для выявления орексин-содержащих нейронов использовали иммуногистохимический метод исследования (авидин-биотиновая модификация). Первичные антитела к орексину А («Авсам», 1:4000) наносили на срезы и инкубировали по крайней мере в течение суток при 4 °С. После трехкратной смены ФБС вторичные биотинилированные антитела («Авсам», 1:2500) наносили на срезы и инкубировали в течение 1-2 часов. После трехкратной смены ФБС наносили на срезы авидинпероксидазу («Sigma», 1:1000) и инкубировали 1-1,5 часа. Этап с окрашиванием срезов заключался в нанесении красителя ДАБ (3,3'-Диаминобензидин, «Авсам», 1:100) и инкубации в течение 1-2 минуты с последующей трехкратной сменой раствора ФБС по 5-15 минут.

Результаты. При иммуногистохимическом анализе количества орексин-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса у контрольной группы пациентов и у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, не выявлено значимых различий на всех исследуемых уровнях мозга (22-32 уровни атласа мозга человека Jürge'n's). Наибольшее количество орексин-иммунопозитивных нейронов в гипоталамусе человека наблюдалось на 26-30 уровнях головного мозга, что соответствует уровню распределения орексиновых нейронов в гипоталамусе человека.

Выводы. Таким образом, анализ литературы и результатов данной работы свидетельствует о неоднозначной степени вовлеченности орексинергической системы в процесс развития алкоголизма у человека. По результатам исследования сделаны выводы о целесообразности дальнейшего исследования орексинергической системы в совокупности с другими нейромедиаторными системами (дофаминовая, ГАМК-ергическая и гистаминергическая), а также изучения распределения орексиновых рецепторов в структурах головного мозга, ассоциированных с формированием зависимостей, что поможет понять их возможное участие в различных межнейрональных взаимодействиях при развитии хронической алкогольной зависимости.

Рудякова В.С., Ганджальян Д.А., Журавлева В.В.
**ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТА
НА КАЧЕСТВО ОБУЧЕНИЯ**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Гулян М.В.)
Ростовский государственный медицинский университет
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. Необходимым условием становления компетентной личности является успешная учебная деятельность, которая напрямую зависит от психоэмоционального состояния студента. При ухудшении этого состояния оказывается опосредованное повреждающее действие на клетки через изменение функций нервной, симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а через них и метаболизма. Это может наблюдаться при негодовании, при длительном умственном напряжении за счет увеличения преимущественно норадреналина, который активизирует адренергические синапсы ретикулярной формации и гипоталамуса и вызывает общее возбуждение симпато-адреналовой системы с усилением синтеза и секреции адреналина мозговым веществом надпочечников. Это провоцирует бессонницу, тревожное состояние, приступы паники, синдром рассеянного внимания.

Цель. Выявление психоэмоционального состояния студентов Ростовской области, сопоставление их с качеством обучения, восприятием информации.

Материал и методы. Методы исследования – теоретический анализ проблемы и эмпирические методы: описание, сравнение. В экспериментальной части работы использовался опрос, который включал в себя 20 вопросов, подготовленных нами самостоятельно. Анкетирование было проведено среди 110 студентов вузов Ростовской области – РостГМУ, ЮФУ, ДГТУ в период с 2-10 ноября в рамках проекта «Актуальные проблемы биомедицины-2021».

Результаты. По результатам опроса выявили закономерность, что после положительного учебного дня 2/3 студентов запланировано садятся за выполнение домашнего задания, тогда как после негативного дня 3/4 студентов или оттягивают момент подготовки занятия, или вовсе не приступают к ней. Если студент в течение дня разочаровался по какой-либо причине, то у 67 % опрошенных данная ситуация оставит отпечаток на восприятие учебного материала, и лишь 33 % способны полноценно заниматься. При подавленном эмоциональном состоянии лишь 9,9 % решают остаться дома и не идти на учёбу, оставшиеся предпочтут пойти на занятия, однако не досидят до конца учебного дня и вяло или вовсе не будут участвовать в учебном процессе. В ходе изучения данной проблемы мы решили узнать, зависит ли увлечённость студентов обучением от преподавателя. В 95,1 % случаев, если преподаватель похвалит студента, то интерес к данному предмету увеличится, в противном случае – 61 % будут выполнять задания по необходимости, а 6,8 % – перестанут изучать данный предмет. Качество ответа на занятия ухудшается при волнении у 75,7 % обучающихся. Удивило, что 2/3 опрошенных не пытаются исправить свое состояние, лишь 1/3 – медитируют, гуляют, общаются с близкими, однако были и те, кто прибегают к употреблению успокоительных таблеток, алкоголя, курению. Это служит предпосылкой усугублению их состояния, что может стать причиной некачественного подхода к обучению.

Выводы. Психоэмоциональную готовность студента можно рассматривать как долгосрочный прогноз эффективности учебно-профессиональной деятельности в вузе. Изменение субъективной оценки состояния его здоровья позволяет проводить раннее выявление снижения психологической готовности и своевременную коррекцию, которая была бы направлена на её повышение.

Рябов В.М., Верещагина Н.А., Литвинова М.В.
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВ PcG И pRb
С ПРОМОТОРОМ ГЕНА PPAR γ 2
В ХОДЕ ЖИРОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

(Научный руководитель – д.м.н. Попов Б.В.)

Институт цитологии РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Сигнальные пути, ассоциированные с формированием фенотипа жировых клеток, сходятся на регуляции экспрессии тканеспецифического гена PPAR γ 2. Белая жировая ткань возникает из единых предшественников с быстро сокращающимися мышечными клетками, а бурая жировая ткань – из предшественников, общих для них и медленно сокращающихся мышечных клеток. Семейство белков продукта гена ретинобластомы (pRb) регулирует жировую дифференцировку (ЖД) на обоих этапах. В случае потери гена RB эмбриональные полипотентные фибробласты теряют способность в ЖД, в основе чего лежит отсутствие активации pRb белков, инициирующих экспрессию гена PPAR γ 2, который определяет ход терминальной фазы ЖД.

Цель. Изучение взаимодействия Ezh2, Bmi1 (члены семейства PcG, метилирующие H3K27 на промоторе PPAR γ 2), Utx (деметирует тот же сайт) и p130 – члена семейства pRb (тормозит экспрессию PPAR γ 2), с промотором гена PPAR γ 2 в ходе ЖД мышечных МСК.

Материал и методы. Мышечные эмбриональные фибробласты линии C3H10T1/2 (10T1/2) культивировали в среде DMEM, содержащей 10 % ФБС и 50 мкг/мл гентамицина, при 5 % CO₂ и влажности 100 %. Клетки 10T1/2 в количестве 10⁴ кл./чашка в логарифмической фазе роста культивировали на покровных стеклах для микроскопии в культуральных чашках 35 мм в 1,5 мл ростовой среды. ЖД индуцировали специальной средой, жировые включения выявляли на 7-, 10- и 14-е сутки после индукции и оценивали в проходящем свете на микроскопе Pascal при увеличении объектива 10 \times . Нокдаун гена BMI1 проводили лентивирусным вектором FUGW-N1, содержащим малую интерферирующую РНК против BMI1. Данный вектор экспрессирует зеленый флуоресцирующий белок (Gfp). Среда, содержащая лентивирус, была использована для инфицирования клеток 10T1/2. Цитофлуориметрический анализ экспрессии Gfp проводили через 2 суток после инфицирования. Оценка экспрессии генов PPAR γ 2, BMI1, EZH2, UTX, p130 была проведена с помощью ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Также был проведен иммуноблоттинговый и иммунофлуоресцентный анализ в недифференцированных (НД) и дифференцированных (ЖД) клетках 10T1/2. Для выявления взаимодействия регуляторных белков Bmi1, Ezh2, Utx, p130 с промотором генов

PPAR γ 2 и RUNX2 в качестве контрольного гена, ассоциированного с костной дифференцировкой, была выполнена иммунопреципитация хроматина.

Результаты. Инактивация VM1 лентивирусным вектором siVM1 тормозит, но не предотвращает ЖД мышечных МСК линии 10T1/2.

Выводы. В настоящей работе мы нашли, что в недифференцированных клетках 10T1/2 Ezh2, Vmi1 и p130 накапливаются, а Utx практически отсутствует на промоторе PPAR γ 2. В дифференцированных клетках связывание указанных белков с промотором PPAR γ 2 инвертируется. В недифференцированных МСК 10T1/2 определяется высокий уровень связывания Ezh2 и Vmi1 и низкий уровень связывания Utx и p130 с промотором RUNX2, что не изменяется при ЖД. Наши результаты предполагают, что экспрессия PPAR γ 2 в терминальной фазе ЖД в мышечных МСК активируется Utx, но супрессируется Vmi1, Ezh2 и p130. Эти данные подкрепляют гипотезу о том, что в ходе дифференцировки происходит потеря супрессивной метки H3K27me3 в регуляторных генах, включая PPAR γ 2, что способствует формированию тканеспецифического фенотипа.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы Института цитологии РАН № 0124-2019-0004.

Савкина А.А.¹, Лагутина Д.Д.¹, Савельева М.С.², Ленгерт Е.В.²
**ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ДЕСЕН
У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО МИКРОКАПСУЛЫ
АЛЬГИНАТА СЕРЕБРА, ЗАГРУЖЕННЫЕ ТАНИНОВОЙ КИСЛОТОЙ**

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Иванов А.Н.)

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория

Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

²Образовательно-научный институт наноструктур и биосистем

Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского

Саратов, Российская Федерация

Введение. Микрососудистые изменения, вызванные нарушением иммунного ответа со стороны организма хозяина на микроорганизмы полости рта, приводящие к длительному воспалению десен, играют решающую роль в поражении пародонта в патогенезе хронического пародонтита. Современные методы безоперационной пародонтальной терапии направлены на достижение противовоспалительного эффекта. Предполагается, что использование микрокапсулированной формы противовоспалительных веществ может повысить эффективность терапии за счет пролонгированного высвобождения активных компонентов.

Цель. Изучение влияния гидрогеля, содержащего микрокапсулы альгината серебра с содержанием биоактивного агента таниновой кислоты, на нарушения перфузии десен у белых крыс при экспериментальном пародонтите.

Материал и методы. Исследование проводили на белых крысах-самцах, разделенных на три группы: контрольная, группа сравнения – животные с экспериментальным пародонтитом и опытная группа, состоящая из животных с экспериментальной моделью пародонтита, подвергнутых трехэтапному нанесению гидрогеля с микрокапсулами, загруженными таниновой кислотой. Методом лазерной

доплеровской флоуметрии изучали параметры микроциркуляции десны в области центральных резцов нижней челюсти.

Результаты. Микроциркуляторные изменения у белых крыс с экспериментальным пародонтитом проявлялись увеличением перфузии десен по сравнению с контрольной группой. У животных, которым на фоне экспериментального пародонтита осуществляли аппликацию гидрогеля, содержащего микрокапсулы, было отмечено значимое снижение перфузионного показателя относительно группы сравнения. При вейвлет-анализе переменной составляющей перфузии у животных опытной группы обнаружено уменьшение нормированных амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний по сравнению с крысами, у которых моделирование пародонтита не сопровождалось аппликацией капсул, что отражает повышение нейрогенного тонуса и рост периферического сопротивления прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. Кроме того, снижаются амплитуды дыхательных и сердечных колебаний.

Выводы. Аппликация гидрогеля, содержащего микрокапсулы, на пораженный участок десны обеспечивает повышенную эффективность коррекции следующих параметров: перфузии, нейрогенного тонуса артериол, миогенного тонуса прекапиллярных сфинктеров, а также венозного оттока в микрососудистом русле экспериментальной модели пародонтита десен у крыс.

Савчук К.С., Богомолова А.М.

ИЗМЕНЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

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

Южно-Уральский государственный медицинский университет
Челябинск, Российская Федерация

Введение. С учетом роста числа больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и его осложнений одной из задач современной медицины является изучение механизмов патогенеза, лежащих в основе этого заболевания. Ведущими остаются макрососудистые осложнения СД 2 типа, которые морфологически мало отличимы от тяжелого быстро прогрессирующего атеросклеротического процесса. Общеизвестно, что в патогенезе атеросклероза основную роль играет воспалительный процесс с выраженным иммунным компонентом в стенке артерий.

Цель. Изучить роль иммунных факторов в патогенезе СД 2 типа в сочетании с атеросклерозом на основании анализа субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови.

Материал и методы. В исследование включены 26 пациентов в возрасте от 49 до 73 лет с СД 2 типа и атеросклерозом. Распределение по полу: 8 мужчин и 18 женщин. Наличие атеросклероза подтверждалось данными лабораторных (липидограмма) и инструментальных (дуплексное сканирование артерий) исследований. Контрольная группа – 14 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам проводилось иммунологическое исследование, включающее фенотипирование лимфоцитов (определяли содержание Т-лимфоцитов (CD3+), В-клеток (CD3-CD19+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических

лимфоцитов (CD3+CD8+), NK-клеток (CD3-CD56+), Т-цитолитических лимфоцитов (CD3+CD56+), Т-активированных лимфоцитов (CD3+CD25+, CD3+HLA-DR+) методом проточной цитофлуорометрии.

Результаты. По результатам проведенного исследования в группе пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом выявлен прирост по медиане общего количества лимфоцитов в крови на 39,77 % по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о вовлечении иммунной системы в развитие заболевания. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов выявила значимое ($p < 0,01$) увеличение у больных СД 2 типа и атеросклерозом количества Т-хелперов (медиана $0,99 \times 10^9/\text{л}$; в контроле медиана $0,73 \times 10^9/\text{л}$) и Т-цитотоксических лимфоцитов (медиана $0,58 \times 10^9/\text{л}$; в контроле медиана $0,32 \times 10^9/\text{л}$), при снижении Т-активированных лимфоцитов: CD3+CD25+ (медиана $0,05 \times 10^9/\text{л}$; в контроле медиана $0,03 \times 10^9/\text{л}$) и CD3+HLA-DR+ (медиана $0,07 \times 10^9/\text{л}$; в контроле медиана $0,04 \times 10^9/\text{л}$). Выявлено значимое увеличение количества Т-цитолитических лимфоцитов в группе пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом (медиана $0,13 \times 10^9/\text{л}$; в контроле медиана $0,04 \times 10^9/\text{л}$). Не выявлено значимых различий в содержании NK-клеток (медиана $0,22 \times 10^9/\text{л}$; в контроле медиана $0,20 \times 10^9/\text{л}$) и В-клеток (медиана $0,24 \times 10^9/\text{л}$; в контроле медиана $0,29 \times 10^9/\text{л}$). В соответствии с данными фенотипирования, при СД 2 типа в сочетании с атеросклерозом наблюдается повышение цитотоксической активности клеток иммунной системы по сравнению с контрольной группой.

Выводы. В течении сахарного диабета важная роль принадлежит состоянию иммунной системы, и тип иммунного реагирования имеет свои особенности в зависимости от наличия сосудистых осложнений. Выявлен дисбаланс в количественных показателях субпопуляций Т-лимфоцитов, что свидетельствует о необходимости и перспективности дальнейших исследований иммунопатогенеза атеросклероза у больных СД 2 типа.

Седенкова Д.Д.

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

(Научные руководители – к.м.н., доц. Юнусова Ю.Р., к.м.н. Семенная Е.В.)

Самарский государственный медицинский университет

Самара, Российская Федерация

Введение. За последние несколько десятилетий врачи дерматологи и косметологи всё чаще отмечают увеличение случаев кожных проявлений заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одним из таких проявлений является атопический дерматит (АД) у детей от 2 до 12 лет. Данная тема является актуальной, так как на лечение АД и сопутствующих патологий ЖКТ привлекается всё больше материальных затрат системы здравоохранения, при имеющейся тенденции к увеличению частоты встречаемости АД, заметно снижается качество жизни пациентов – от значительных ограничений в повседневной жизни до возникновения эмоционального стресса.

Цель. Определение корреляционной взаимосвязи развития АД при заболеваниях ЖКТ, а также выявление особенностей течения наиболее часто встречающихся патологий ЖКТ у детей с АД.

Материал и методы. Заключения ультразвуковых исследований (УЗИ) органов ЖКТ и данные гастробиопсий, проведенных в ГБУЗ СО СГДКБ №1 им. Н.Н.Ивановой за 2018 год.

Результаты. В 2018 году в гастроэнтерологическом отделении на стационарном лечении находились 269 детей с диагнозом АД, из них 54 % мальчиков и 46 % девочек. Всем госпитализированным детям было проведено ультразвуковое исследование органов ЖКТ. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) была проведена лишь 168 (64 %) детям. Для более достоверной информации все случаи были разделены на три группы: 1 – младенческая форма АД (33 %); 2 – детская (69 %) и 3 – подростковая (15 %). При ретроспективном анализе случаев постоянными жалобами были зуд, сухость кожи, высыпания на ней. Нередко дети жаловались на боли в животе (19 %) и запоры (14 %).

При анализе заключений УЗИ нами было выявлено, что изменения формы и размеров желчного пузыря обнаружены более, чем в половине случаев (64-71 %), а дисхолия развивается у детей при АД в каждом втором случае (50 %). У каждого третьего ребенка по данным УЗИ выявлена панкреатопатия (36 %). Самой редкой патологией ЖКТ стала гепатомегалия (19 %). Гастробиопсии были выполнены 168 (64 %) детям. Во всех исследованиях (примем за 100 %) выявлен хронический поверхностный гастрит, причем в каждом пятом случае – H. pylori-ассоциированный активный (22 % случаев). Нарушения работы иммунной системы связаны с реакциями гиперчувствительности замедленного и немедленного типов (ГЗТ и ГНТ). Реакции ГЗТ осуществляются за счёт взаимодействия сенсibilизированных Т-лимфоцитов с аллергенами, что патоморфологически выражено лимфогистиоцитарной инфильтрацией и образованием лимфоидных фолликулов ЖКТ. Реакции ГНТ связаны с дисиммуноглобулинемией – увеличением иммуноглобулинов Е (IgE) крови, что сопровождается реакцией тучных клеток и базофилов, их дегрануляцией, выделением гистамина и клиническими проявлениями в виде эритематозных высыпаний.

Выводы. Учитывая частоту встречаемости и особенности патологического процесса, возникающего в органах гепатобилиарной системы у детей при АД, имеет смысл уделять особое внимание диагностике данных заболеваний. В комплексном лечении АД обязательно должно быть место своевременной корригирующей терапии функциональных нарушений желчного пузыря, что позволит нормализовать работу иммунной системы и восстановить детоксикационную функцию печени. Таким образом, лечение будет направлено на причину заболевания, а не только снятие симптомов.

Симонян П.Д.

**МОРФОЛОГИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС
С МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИЗМЕНЕННЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ
НА ФОНЕ ИНДУЦИРОВАННОГО ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

(Научные руководители – к.м.н. Глушаков Р.И., мл. науч. сотр. Кондратенко А.А.)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) часто сочетается с дисфункцией щитовидной железы. Эксперименты тиреоэктомии, а также тиреотоксикоза у лабораторных животных воспроизводят клинико-лабораторные и морфологические признаки НАЖБП. Высокая распространенность НАЖБП, ее тесная связь с метаболическим синдромом и кардиоваскулярным риском делают изучение факторов прогрессирования данной патологии актуальной задачей.

Морфологически НАЖБП проявляется в форме стеатоза и стеатогепатита. Терминальной стадией является цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Патогенез НАЖБП обусловлен избыточным поступлением в гепатоциты свободных жирных кислот, выработкой висцерально-абдоминальной жировой тканью цитокинов, адипокинов, продукцией кишечной микробиотой эндотоксина и т.д., на фоне оксидативного стресса. Патогенетические механизмы НАЖБП на фоне гипотиреоза ассоциированы с инсулинорезистентностью, дислипидемией, гипоксией, лежащей в основе повышения проницаемости клеточных мембран гепатоцитов. При гипертиреозе же генетические и не генетические эффекты действия тиреоидных гормонов приводят к повышению потребления кислорода и скорости окислительного фосфорилирования в митохондриях, без соответствующего повышения печеночного кровотока, а также развивается перивенулярная гипоксия вследствие пролиферации фибробластов вокруг сосудов печени. Альтерация гепатоцитов вследствие белковой, жировой и гидропической дистрофии, ремоделирование пространства Диссе и фиброгенная активация звездчатых клеток печени играют ведущую роль в морфогенезе фиброза, развивающегося как при гипо-, так и при гипертиреозе.

Цель. В эксперименте изучить морфологические изменения в печени крыс с индуцированным жировым гепатозом под влиянием медикаментозно-измененного тиреоидного статуса.

Материал и методы. Исследование было выполнено на крысах линии Wistar (n=20) 3-4-месячного возраста, массой 380 ± 25 г в начале эксперимента. В опытные группы вошли по 5 крыс с индуцированным гипер- (1-я группа) и гипотиреозом (2-я группа) на фоне НАЖБП. Группу сравнения составили 5 животных без тиреоидной патологии, но с жировым гепатозом. Оставшиеся 5 крыс служили контролем. Для воспроизведения экспериментальной модели жирового гепатоза в качестве питьевой воды крысы получали 15 %-й раствор фруктозы на протяжении всего исследования. Для создания экспериментального гипертиреоза первая группа получала L-тироксин в дозе 200 мкг/100 г 1 раз в 2 суток, вторая группа – пропилтиоурацил в дозе 5,0 мг/100 г 1 раз в 2 суток. Субстанция вводилась внутривенно, растворенная в 2,0 мл индифферентного геля, через атравматичный полипропиленовый зонд согласно графику введения. Через 30 суток животные были выведены

из эксперимента летальной дозой паров эфира. Ткань печени после извлечения была фиксирована в 10 % формалине в течение суток и по общепринятой методике залита в парафин. Срезы толщиной 3-4 микрона были окрашены гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизон.

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г., 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом. Следует отметить, что настоящее исследование являлось прежде всего описательным, поэтому никакие статистические гипотезы предварительно не определялись.

Результаты. Макроскопически печень крыс опытной группы с гипертиреозом выглядела крупнее по сравнению с печенью крыс других групп. Ткань печени крыс контрольной группы демонстрировала морфологические признаки НАЖБП. При морфологическом исследовании ткани печени крыс опытных групп обнаружено сочетание белковой, гидропической и жировой дистрофии (мелкозернистый тип), признаки застойных явлений, а также фокусы воспалительной лейкоцитарной инфильтрации. При гипертиреозе наблюдали более выраженную гидропическую дистрофию гепатоцитов, более выраженный диффузный отек стромы, перипортальную пролиферацию фибробластов и фокусы воспалительной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации. Формирование единичных соединительнотканых тяжей, направленных от триад к центральной вене, с умеренным перивенулярным склерозом наблюдали в группе с гипотиреозом.

Выводы. Медикаментозно-измененный тиреоидный статус влияет на течение экспериментального жирового гепатоза у крыс. Гиперметаболическое состояние и последующее за ним функциональное истощение митохондрий при индуцированном гипертиреозе способствует более активному формированию воспалительного процесса в печени с последующей индукцией фиброза. Гипотиреоз также является фактором прогрессирования жирового гепатоза до стеатогепатита и фиброза, на фоне гипоксии и угнетения регенераторных возможностей.

Синюкова Т.А., Мордовина И.И.

МИКРОБИЦЕНОТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ПРИЗНАКАМИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Коваленко Л.В.)

Сургутский государственный университет

Сургут, Российская Федерация

Введение. Благополучное течение беременности зависит от ряда факторов. Одним из них является отсутствие возбудителей инфекции в материнском организме. В настоящее время существуют дискуссионные вопросы в этиологии внутриутробных инфекций.

Цель. Оценить микробиоценоз урогенитального тракта во время беременности у женщин с морфологическими признаками инфицирования плаценты.

Материал и методы. По результатам морфологического исследования последа были выделены 3 группы в зависимости от пути инфицирования: группа 2

(n=69) – с восходящим, группа 3 (n=33) – гематогенным, группа 4 (n=44) – со смешанным. Группа 1 (контрольная) (n=59) – последы без морфологических признаков инфицирования. Морфологическое исследование последов проведено по стандартной методике.

На сроке 10-12 недель беременности проведен бактериологический анализ нижнего отдела урогенитального тракта, цитологическое исследование цервикального канала. Статистическую обработку проводили с использованием прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 10. Для оценки статистической значимости оценивали критерий углового распределения Фишера (ϕ), метод U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми показателями считались значения $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости бактериологического метода в диагностике внутриутробного инфицирования проведено определение чувствительности, специфичности.

Результаты. Патологические выделения из половых путей во время беременности отмечала каждая третья женщина с восходящим инфицированием (31,88 %; $p_{2-1} < 0,05$) со статистическими отличиями от контрольной группы и смешанным инфицированием (29,54 %). У женщин группы с восходящим инфицированием статистически значимо чаще выявляли признаки неспецифического вагинита – 59,42 % ($p_{2-1} < 0,05$), тогда как признаки цервицита чаще диагностировали в контрольной группе – 33,89 % ($p_{1-3} < 0,01$) и группе со смешанным инфицированием – 34,09 % ($p_{4-3} < 0,01$). В контрольной группе при бактериологическом исследовании флоры в I триместре наиболее часто выявлялся нормоциноз (54,51 %). Тогда как в группе с восходящим инфицированием нормальные показатели микробиоты цервикального канала определялись только в 40,57 % случаев ($p_{2-1} < 0,05$). При проведении бактериологического исследования посева из цервикального канала у каждой второй женщины всех групп исследования был рост условно-патогенной флоры. Для сопоставления пути инфицирования плаценты и характера микробиоты урогенитального тракта у беременной была определена чувствительность и специфичность между сравниваемыми показателями. Низкая чувствительность ($Se=50,72\%$, $57,57\%$, $59,09\%$) и низкая специфичность ($Sp=50,84\%$) показали отсутствие взаимосвязи между инфекционным агентом и путем инфицирования околоплодной среды.

Выводы. Для оценки состояния микрофлоры влагалища должны быть использованы современные методы диагностики, такие как хромато-масс-спектрометрия, метод ПЦР в режиме реального времени и другие. Клинические признаки хронического вагинита/вагиноза, вызванные неспецифической полимикробной флорой, в том числе в ассоциации с условно-патогенными формами генитальных микоплазм в диагностическом титре, при низком титре лактобацилл, могут выступать в качестве причины развития типового воспалительного процесса с генерализацией процесса до инфицирования плаценты и ее структур.

Сиренева Н.В.

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА
У ПАЦИЕНТОВ С ПАРКИНСОНИЗМОМ
ДО И ПОСЛЕ КУРСА «СУХОЙ» ИММЕРСИИ**

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

Петрозаводский государственный университет
Петрозаводск, Российская Федерация

Введение. «Сухая» иммерсия является одним из методов моделирования микрогравитации, который используется для изучения влияния невесомости на организм. Помимо применения в космической физиологии и медицине, его используют в реабилитационных программах пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем. Так, было показано уменьшение некоторых моторных и не-моторных симптомов паркинсонизма после курса, состоящего из семи 45-минутных сеансов «сухой» иммерсии.

Цель. Изучение автономной регуляции по данным анализа временных и спектральных параметров variability ритма сердца (VРС) у пациентов с паркинсонизмом до и после курса семи краткосрочных сеансов «сухой» иммерсии

Материал и методы. В исследовании участвовали 7 пациентов с паркинсонизмом (5 мужчин и 2 женщины в возрасте 51-66 лет, с тяжестью заболевания 1-3 по шкале H&Y) на основе информированного согласия. ЭКГ во II стандартном отведении и последующий анализ VРС проводили с помощью прибора «Поли-Спектр» («Нейрософт», Иваново, РФ) в покое, при глубоком дыхании и в ортостатической пробе.

Результаты. Перед проведением курса «сухой» иммерсии у пациентов с паркинсонизмом САД и ДАД были в пределах нормальных значений и составляли 121 ± 12 мм рт. ст. и 74 ± 8 мм рт. ст. соответственно. Отмечено снижение variability сердечного ритма на основании временных параметров VРС (SDNN, RMSSD, pNN50, CV), показателей общей мощности спектра (TP). В структуре спектра значительную долю составлял VLF-компонент, а мощность LF- и HF-компонентов спектра была снижена. Во время функциональных проб отмечено снижение реактивности автономной нервной системы. После курса из семи сеансов «сухой» иммерсии выявлено снижение фоновых показателей артериального давления в пределах 8-10 мм рт. ст., однако существенного изменения показателей VРС в покое и при функциональных пробах не наблюдалось, что отражает стойкие нарушения автономной регуляции у пациентов с паркинсонизмом.

Выводы. У пациентов с паркинсонизмом имеются стойкие нарушения автономной регуляции, как следствие нейродегенерации, которые не модулируются эффектами «сухой» иммерсии. В этой связи при использовании «сухой» иммерсии для реабилитации необходимо тщательно отбирать кандидатов и осуществлять мониторинг функции системы кровообращения во время процедуры.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 0752-2020-0007).

Склифасовская А.П.

**РОЛЬ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP27 В МЕХАНИЗМАХ
ПРОГРАММИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ
ПРИ АЛЬТЕРАЦИИ МИОКАРДА, ВЫЗВАННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
НАРУШЕНИЯМИ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ**

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Благодоров М.Л.)

Российский университет дружбы народов

Москва, Российская Федерация

Введение. Белки теплового шока (small heat shock proteins, HSP) играют важную роль как в поддержании белкового гомеостаза клеток, так и в активации путей выживания и гибели клеток. Среди различных классов высококонсервативных белков теплового шока значительное место занимают низкомолекулярные, АТФ-независимые, так называемые малые белки теплового шока. Hsp27 существует в клетках как мультимерный комплекс и выполняет такие функции, как рефолдинг развернутых белков, регуляцию динамики цитоскелета, регуляцию тонуса гладкой мускулатуры сосудов, а также участвует в процессах протеостатического контроля, препятствуя активации апоптотического каскада.

Цель. Изучение роли белка теплового шока HSP27 в процессах программированной клеточной гибели левого желудочка крыс при альтерации, вызванной сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета.

Материал и методы. В исследовании принимали участие самцы крысы линий Wistar-Kyoto (нормотензивные крысы) и SHR (спонтанно-гипертензивные крысы) массой 290-400 г. В эксперименте выделили 5 групп животных: 1 группа (контроль) – интактные нормотензивные крысы линии Wistar-Kyoto возрастом 38 недель; 2 группа – гипертензивные крысы линии SHR возрастом 38 недель; 3 группа – гипертензивные крысы линии SHR возрастом 57 недель; 4 группа – нормотензивные крысы линии Wistar-Kyoto возрастом 38 недель, имеющие инсулинозависимый сахарный диабет длительности 30 сут.; 5 группа – гипертензивные крысы линии SHR в возрасте 38 недель, имеющие инсулинозависимый сахарный диабет длительности 30 сут. Индукцию инсулинозависимого сахарного диабета выполняли путём однократного интраперитонеального введения раствора Стрептозоточина в дозе 65 мг/кг массы тела животного. Для оценки экспрессии HSP27 в кардиомиоцитах проводили реакцию с первичными кроличьими поликлональными антителами Anti-HSPB27 (antibody produced in rabbit, Sigma-Aldrich), визуализацию результатов иммуногистохимической реакции проводили с использованием набора реагентов Rabbit specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC Kit (Abcam).

Результаты. В результате нашего исследования было получено увеличение соотношения BAX и BCL-2 во всех моделях, при этом в контрольной группе этот показатель был равен 2/1, что согласуется с предыдущими исследованиями. Особенно выраженным этот разрыв был в группе изолированного сахарного диабета и артериальной гипертензии длительного срока. Однако уровень HSP27 оказался на уровне контрольных цифр в группе сахарного диабета, что может служить важным прогностическим фактором. В группе артериальной гипертензии 57 недель соотношение BAX и BCL-2 оказалось самым выраженным, при этом уровень HSP27 оказался тоже самым высоким из всех групп, что может говорить о том, что в усло-

виях выраженной гемодинамической перегрузки происходит активация защитных механизмов белка. В группе артериальной гипертензии 37 недель в сочетании с сахарным диабетом белок BCL-2 экспрессировался на уровне контрольной группы, при этом соотношение BAX и BCL-2 также снижалось, что говорит о сохраняющемся каскаде апоптотических процессов, при этом уровень HSP27 был снижен. Это может быть связано с тем, что уровень HSP27 при гипертензии малого срока снижается в 2 раза, при сахарном диабете остается на уровне контроля, поэтому при сочетании патологии происходит незначительное снижение его уровня.

Выводы. Уровень белка теплового HSP27 снижается при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета, как и соотношение BAX и BCL-2, что говорит о прогрессировании альтерации миокарда и глубокого угнетения защитных функций белка в условиях стресса и активация его экспрессии, что может стать важным звеном в замедлении прогрессирования сердечной недостаточности.

Слепов Ю.К., Лаушкин М.А.

ГИПОТЕЗА О ПРОКАНЦЕРОГЕННОЙ РОЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

(Научный руководитель – к.м.н. доц. Деев Р.В.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Понимание механизмов канцерогенеза лежит в основе разработки методов эффективной противоопухолевой терапии. Всё большее внимание уделяется роли иммунной системы, отношению к которой в последние годы изменилось. Одним из новых достижений иммунотерапии онкологических заболеваний является ингибирование т.н. контрольных точек. Несмотря на то, что этот метод одобрен во многих странах, его эффективность для большинства новообразований не превышает 30 %, что даёт предпосылку к уточнению роли иммунной системы в контексте канцерогенеза.

Цель. Сформулировать гипотезу, объединяющую современные данные и описывающую неоднозначную роль адаптивного иммунного ответа в процессах канцерогенеза.

Материал и методы. Поиск и анализ литературы в системах PUBMED/MEDLINE/ELIBRARY. Разработка онтогенетической классификации основных внутриклеточных сигнальных путей на основании изученных статей и базы данных GENECARDS.

Результаты. Всего проанализировано 187 источников. Составлена схема основных внутриклеточных сигнальных путей пролиферации и дифференцировки клеток с цветовым пояснением причастности молекул к различным этапам онтогенеза.

Описаны основные высококонсервативные пути пролиферации клеток, характерные для эволюционно разных групп организмов. Показана общность таких сигнальных путей, как PI3K/AKT/mTOR, Wnt/ β -catenin, Ras/Raf, Hedgehog, JAK/STAT как у представителей классов с высокой способностью к регенерации, так и у млекопитающих. Произведено сравнение сигнальных путей эмбриогенеза и канцерогенеза как двух процессов с высокими темпами пролиферации. Проанализирована разница реагирования иммунной системы в различных классах животных и этапами онтогенеза человека. Отмечены отсутствие или низкая степень адаптивного

иммунного ответа у животных с низкими темпами регенерации. На основании данных литературы установлено, что высокие темпы пролиферации и дифференцировки клеток требуют низкой активности иммунной системы. При рассмотрении влияния иммунного ответа на канцерогенез описана неоднозначность его функции в процессах злокачественного роста и роли в формировании опухолевого микроокружения. Показана важность компонентов врожденного иммунного ответа во время инициации и роста опухолей путем создания воспалительной среды, которая может быть мутагенной при условии повреждения ДНК или избытка факторов роста. Отдельно описана роль основных составляющих адаптивного иммунного ответа в процессах канцерогенеза. Принимая во внимание выявленную общность молекулярных механизмов эмбриогенеза, регенерации и канцерогенеза, а также отличия в иммунной системе между взрослым человеком, плодом и такими животными, как плоские черви и хвостатые амфибии, была сформулирована гипотеза.

Выводы. Так, отношение к Т-клеточному иммунному ответу как к негативному фактору, ведущему к канцерогенезу, может стать причиной применения мер по снижению его активности, что приведёт к разработке и использованию новых средств таргетной терапии как во время первичного воспалительного процесса, так и профилактики рецидивов.

Соболева Е.Б.

ПРОВОДИМОСТЬ МЕМБРАНЫ НЕЙРОНА КАК ФАКТОР, РЕГУЛИРУЮЩИЙ ЭПИЛЕПТИФОРМНУЮ АКТИВНОСТЬ

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

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Эпилепсия – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, характеризующееся возникновением спонтанных судорожных припадков. На данный момент остается не ясным, что определяет длительность и тайминг залпов нейронной активности во время эпилептического приступа. В ряде исследований показано, что в *in vivo* моделях эпилепсии входная проводимость мембраны нейронов изменяется вследствие перенесенных судорожных состояний, что потенциально может оказывать влияние на возбудимость нейронной сети и быть фактором, определяющим течение эпилептического приступа. Основные закономерности развития эпилептической активности могут быть воспроизведены в моделях *in vitro*, что позволило применить электрофизиологические методики для исследования роли изменений входной проводимости мембраны в протекании эпилептоподобного состояния.

Цель. Изучение влияния свойств мембраны нейрона (в частности, величины мембранного потенциала и входной проводимости) на эпилептиформную активность в *in vitro* модели эпилептического статуса.

Материалы и методы. Исследование проводилось на переживающих срезах головного мозга крыс порода Вистар. Осуществлялась патч-кламп регистрация эпилептиформной активности пирамидных нейронов глубоких слоев энторинальной коры. При регистрации в режиме фиксации тока регулярно подавались гиперполяризующие ступеньки тока величиной 25 пА для осуществления оценки

входной проводимости мембраны. Эпилептоподобное состояние вызывалось перфузирующим раствором со сниженной концентрацией ионов магния (0,25 мМ), добавлением 50 мкМ 4-аминопиридина и селективного антагониста ГАМК-рецепторов (габазин, 10 мкМ).

Результаты. Эпилептиформная активность в применяемой модели представлена регулярными разрядами, после каждого из которых в течение нескольких секунд наблюдается следовая деполяризация и увеличение входной проводимости мембраны. Амплитуда следовой деполяризации отрицательно коррелирует с величиной мембранного потенциала до начала разряда, а при мембранном потенциале выше -60 мВ деполяризация отсутствует. Вольт-амперная характеристика ионного тока через добавочную проводимость мембраны имеет внутреннее выпрямление и потенциал реверсии около -60 мВ, что указывает на то, что именно этот ток опосредует наблюдаемые деполяризации. Показано, что при внутриклеточном хелатировании ионов кальция (ВАРТА, 10 мМ) наблюдаемая добавочная проводимость после разрядов достоверно уменьшается, что указывает на ее кальций-зависимый характер. В ходе последующих экспериментов было показано, что активирующаяся в ходе разрядов добавочная проводимость способна снижать возбудимость мембраны за счет эффекта шунтирования, что снижает возбудимость сети в целом и увеличивает интервалы между эпилептиформными разрядами.

Выводы. Во время регулярной эпилептиформной активности *in vitro* наблюдается появление кальций-зависимой добавочной проводимости между разрядами. Эта проводимость снижает вероятность генерации эпилептиформных разрядов и, следовательно, может рассматриваться как компенсаторный механизм, ослабляющий течение эпилептоподобной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-315-20043.

Софонова А.М.

РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

(Научные руководители – д.м.н., проф. Потемина Т.Е., д.м.н., проф. Каткова Н.Ю.)

Приволжский исследовательский медицинский университет

Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) – актуальная проблема современной медицины. Данный синдром относится к аутоиммунным заболеваниям и представляет собой комплекс клинических и лабораторных данных: наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами и/или акушерской патологией. К основным причинам развития АФС относят: инфекционные болезни, опухоли, ВИЧ-инфекцию, аутоиммунные заболевания. Существует генетическая предрасположенность. Наиболее часто АФС встречается при беременности. Сама по себе беременность является фактором риска развития гиперкоагуляции, и при появлении АФС вероятность тромбозов у матери существенно увеличивается. В анамнезе могут быть выкидыши, задержка роста плода, преждевременные роды.

Цель. Определить особенности гемостаза у пациенток с антифосфолипидным синдромом.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 2 истории болезни беременных с АФС.

Результаты. Беременная Х., 35 лет, поступила на учет на сроке беременности 10 недель с диагнозом АФС, аутоиммунный тиреоидит. Первая беременность закончилась преждевременными родами на сроке 37 недель в связи с внутриутробной гибелью плода, при этом с 31 недели беременности наблюдалась внутриутробная задержка роста плода. Данный исход беременности – клинический критерий АФС. В 2017 году были определены антитела к кардиолипину (14,5 ЕД/мл) и антитела к В2-гликопротеину-1 (16,8 ЕД/мл). В 2019 году – антитела к кардиолипину (12 ЕД/мл) и антитела к фосфолипидам IgM (15 ЕД/мл). В первом триместре беременности в показателях коагулограммы отмечалось повышение уровня D-димера. При ультразвуковой доплерометрии с 18-19 недель беременности отмечалось нарушение маточно-плацентарного кровотока (МППК) 1А степени по левой маточной артерии. В результате проводимого лечения с ранних сроков беременности произошла нормализация уровня D-димера и других показателей гемостазиограммы. Роды произошли через естественные родовые пути при доношенном сроке. Мальчик весом 2770 г.

Беременная Р., 36 лет, обратилась в клинику на сроке беременности 11 недель, имея в анамнезе две беременности, закончившиеся преждевременными родами на сроке 26 недель (антенатальная гибель плода) и самопроизвольным выкидышем (двойня) на сроке 21 неделя после ЭКО. Данная беременность – также с применением ЭКО. У пациентки гепатит С. Исходя из анамнеза и лабораторных показателей (антитела к аннексину V) с интервалом 12 недель, был поставлен диагноз стертая форма АФС. При изучении коагулограммы выявили снижение уровня антитромбина III. Пациентке с ранних сроков беременности был назначен энексагепарин подкожно по 0,4 мл ежедневно. Благодаря данному лечению, уровень антитромбина III пришел в норму. Исход беременности: своевременные роды мальчиком весом 3720 г.

Выводы. У обеих пациенток на фоне АФС были определены значительные изменения в системе гемостаза. Выявленные изменения свидетельствует об усиленной работе свертывающего звена гемостаза на фоне действия аутоантител к аннексину V и В2-гликопротеину-1. Снижение уровня антитромбина III в крови свидетельствует о низкой активности противосвертывающей системы крови. Механизм прокоагулянтной активности АФА связан с нарушением защитных антикоагуляционных свойств аннексина V и повреждением эндотелия спиральных артерий, что приводит к развитию тромбозов в артериях плаценты, вследствие чего происходят выкидыш, задержка развития плода, внутриутробная гибель плода.

Степанова Т.В., Куженьязов А.А.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ КАЛОВЫЙ ПЕРИТОНИТ В ДИНАМИКЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

(Научные руководители – к.м.н. Глушаков Р.И., мл. науч. сотр. Кондратенко А.А.)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Модель экспериментального перитонита по патофизиологическим характеристикам воспроизводит септическое состояние. Инфицирование при этом происходит за счет организмов-возбудителей собственной эндогенной микрофлоры. Это делает данную модель незаменимой для исследования возможностей разработки противошоковых препаратов, модулирующих развитие/течение сепсиса.

Цель. В эксперименте изучить и описать морфологические изменения при каловом перитоните в динамике его развития.

Материал и методы. Для создания экспериментальной модели калового перитонита (ЭМКП) и его наблюдения в динамике развития были использованы 50 беспородных мышей. Анестезированным эфиром животным в положении лежа на спине, производили вентральный разрез по средней линии, выводили наружу слепую кишку. Слепая кишка была лигирована 1 см от вершины шелковыми нитками 3–0, дважды перфорирована иглой 22-го калибра с выдавливанием небольшого количества стула. После возвращения слепой кишки в нормальное положение разрез брюшной полости закрывали непрерывным швом шелковой нитью 3–0. Сразу после операции животным вводили 0,5 мл физиологического раствора подкожно. Через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 20 и 21 часа от операции забивали по 3 животных, забивали кровь пункцией из сердца, извлекали внутренние органы для вычисления отношения к массе тела и морфологического исследования. Из выпотной жидкости в брюшную полость делали мазки. Определяли количество лейкоцитов и эритроцитов в камере Горяева. В мазках периферической крови подсчитывали лейкоцитарную формулу. Сразу после пункции сердца кровь в асептических условиях помещали во флаконы со средой обогащения «биомерье» с последующим выделением чистой культуры возбудителя.

Результаты. В течение 21 часа погибло 90 % всех животных. Из периферической крови всех животных спустя 6 часов от операции был выделен *Enterococcus faecium*. Уже через час наблюдали гипотермию $34,7 \pm 0,5$ °С и дальнейшее снижение до $30,4 \pm 0,9$ °С. Спустя два часа от индукции ЭМКП наблюдали лейкоцитоз до $11,25 \times 10^9$ /л с последующим развитием лейкопении, увеличением числа незрелых форм нейтрофилов, увеличением количества ретикулоцитов, агрегацией тромбоцитов, наличие микроорганизмов в кровяном русле. Увеличивалась масса легких относительно массы тела в динамике развития патологического процесса, что связано с отеком и лейкоцитарной инфильтрацией ($0,7 \pm 0,2$ – до операции против $1,3 \pm 0,3$ спустя 21 час от индукции калового перитонита). Спустя 16 ч после проведения операции при вскрытии наблюдали гиперемию листков брюшины, мутность и клейкость серозных оболочек, а по мере увеличения срока – наличие фибриновых или фибринозно-гнойных плёнчатых наложений на брюшине, наличие экссудата, вздутие кишечника и желудка, наличие некротических масс в месте перевязки слепой кишки. Основные морфологические признаки поражения паренхиматозных

органов с явлениями венозного полнокровия, периваскулярного отека, тромбообразования в микрососудах, очаговой лимфоцитарной инфильтрации, которые сочетались с различной степени выраженности белковой и жировой дистрофией, преобладали спустя 6 часов от операции. В селезенке по мере прогрессирования патологического процесса наблюдалось опустошение белой пульпы и резкое полнокровие красной.

Выводы. Модель на мышах настоящего исследования продемонстрировала очевидные характеристики распространенного гнойно-септического процесса, включающего дисфункцию печени и почек, бактериемию, воспалительную реакцию, воспалительные нарушения обмена веществ и коагуляции, гипоксию и гипоперфузию. Модель воспроизводима и является инструментом для изучения гнойно-септических процессов у людей и тестирования противовоспалительных препаратов.

Стратилов В.А., Ветровой О.В.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА ПОТРЕБЛЕНИЕ НИКОТИНА И СИНДРОМ ОТМЕНЫ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС

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

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время вопрос о роли ненаследственных факторов в формировании аддиктивных состояний привлекает к себе большое внимание. Особый интерес представляют исследования молекулярно-клеточных основ аддикций, вызванных стрессорными воздействиями во время эмбрионального развития.

Цель. Оценка влияния пренатальной гипоксии (ПГ), предьявляемой на 14-16 сутки гестации, на развитие склонности к потреблению никотина и определение тяжести синдрома отмены у взрослых 3-месячных крыс.

Материал и методы. Эксперименты проведены на самцах крыс линии Вистар, рожденных интактными самками (контрольная группа) и самками, подверженными тяжелой гипобарической гипоксии (3 часа, 180 мм рт. ст. (5 % O₂), 20-25 °С) на 14, 15 и 16-е сутки беременности (группа ПГ). Интервал между воздействиями составлял 24 часа. Крысят отлучали от матери в возрасте 30 суток. Для принудительной выработки никотиновой зависимости взрослым контрольным и ПГ крысам подкожно имплантировали осмотические помпы Alzet, рассчитанные на 14 дней введения раствора интереса со скоростью 0,5 мкл/ч, заполненные раствором тартрата никотина или физиологическим раствором.

Общая доза никотина для каждой крысы составляла 9 мг на килограмм живой массы в сутки. Эффективность выработки никотиновой зависимости оценивали по условно-рефлекторной реакции избегания места методом Сузуки с использованием мекамиламина (Suzuki, 1990). На 14 сутки после имплантации осмотической помпы, крысам подкожно вводили мекамиламин в дозировке 1 мг/кг либо физиологический раствор, после чего животных по одному помещали в одну из половин камеры (черную для животных с инъекцией мекамиламина или белую для животных с инъекцией физиологического раствора). Время нахождения в камере составляло 60 мин. Через 7 часов всем животным вводили только физиологический

раствор, после чего помещали в другую половину камеры на 60 мин. Условно-рефлекторную реакцию избегания места оценивали через 24 часа. Для этого животных по одному помещали в центр. В течение 15 минут фиксировали время, проведенное в каждой из половин поведенческой установки.

С целью оценки свободного потребления никотина, крыс рассаживали поодиночке в стандартные клетки с двумя поилками, наполненными водой. На 4 сутки эксперимента одну из поилок наполняли раствором тартрата никотина в концентрации 10 мкг/мл. Каждый день с начала эксперимента содержимое поилок взвешивали и поилки меняли местами.

Результаты. Нами показано, что интактные контрольные и ПГ крысы, получавшие и не получавшие мекамиламин, а также никотиновые контрольные крысы и ПГ крысы, не получавшие мекамиламин, демонстрировали отсутствие предпочтения к выходу в белую половину установки. Значительно большее время в белой половине установки проводили контрольные и ПГ крысы, получавшие никотин в течение 14 суток и получавшие мекамиламин в черной половине установки. При этом склонность к избеганию черного сектора у ПГ крыс была в 1,5 раза выше, чем у контроля, что предположительно указывает на повышенную тяжесть синдрома отмены. В тесте свободного потребления никотина нами было показано увеличенное потребление никотина ПГ крысами на вторую неделю тестирования.

Выводы. Ранее нами была показана гиперактивация глутаматергической системы гиппокампа у ПГ крыс. Возможная гиперактивация глутаматергических нейронов, содержащих никотиновые ацетилхолиновые рецепторы на пресинапсах, приходящих в вентральную тегментарную область, может играть ключевую роль в развитии никотиновой зависимости и тяжести абстинентного синдрома.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-315- 90003.

Сухарева М.С., Владимирова Е.В., Комлев А.С.

ВЛИЯНИЕ ПРОЛИН-БОГАТЫХ ПЕПТИДОВ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНОЙ РАНЫ У МЫШЕЙ

(Научный руководитель – д.б.н., член-корр. РАН Шамова О.В.)

Институт экспериментальной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Слюна является уникальной жидкостью, отражающей здоровье и благополучие организма. Вещества, входящие в ее состав, проявляют активность против микробов, вирусов и грибов. Среди них выделяют различные антимикробные катионные пептиды (АМП), однако их концентрация является сравнительно низкой. С другой стороны, в слюне широко представлена фракция пролин-богатых белков (ПБП) и пептидов, являющихся продуктом их протеолиза, функции которых на данный момент остаются малоизученными и непонятными. Исследование антимикробной активности ПБП, расшифровка молекулярно-клеточных основ осуществления защитных функций пролин-богатых пептидов являются актуальными задачами медицины и биологии.

Цель. Оценить влияние пролин-богатых пептидов слюны человека на динамику процесса заживления ран у экспериментальных животных.

Материалы и методы. Предметом рассмотрения в работе являлись фрагменты пролин-богатых белков слюны человека: P-N 37-51, IB6 98-116, p1932.

В эксперименте были задействованы мыши-самцы гибридов I поколения (CBA x C57Bl6) F₁ массой 22-25 г (Рапполово, Россия). Раны наносились животным под действием легкого эфирного наркоза (предварительно помещая мышей в эксикатор с парами эфира). Нижнюю часть спины освобождали от шерсти, путем ее выщипывания, далее кожу мыши обрабатывали 70 % этанолом и прокалывали по две полнослойные кожные раны одноразовыми круглыми скальпелями для биопсий диаметром 6 мм («Stiefel», Германия). В 1-й день опыта экспериментальным животным на поверхность ран наносили по 5 мкл раствора P-N (37-51) и IB6 (98-116) в концентрации 30 мкМ в дистиллированной воде, а на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й и 13-й – в полиэтиленгликоле (ПЭГ, мол. масса – 600). Животным контрольной группы таким же образом наносили по 5 мкл растворителя (ПЭГ).

Для измерения площади раневой поверхности со второго дня животных фотографировали цифровой фотокамерой. Затем проводили компьютерную обработку полученных фотографий с применением программы ImageJ 1.44p (NIH, USA).

Результаты. По данным литературы, пептид PR-39 проявляет ранозаживляющие свойства. Мы предполагали у анализируемых нами пептидов аналогичный механизм действия из-за присутствия в их составе сходных пролин-богатых участков последовательностей, благодаря наличию которых, как предполагается, PR39 оказывает стимулирующее действие на процесс заживления ран.

На второй день эксперимента площадь раневого дефекта меньше у мышей, раны которых обрабатывали пептидом IB6 (98-116) в концентрации 30 мкМ, в сравнении с контрольной группой, в которой раны обрабатывали ПЭГ без пептида.

На 4-й, 6-й и 8-й дни площадь раневой поверхности также была примерно на 20-40 % меньше при обработке ран 30 мкМ раствором IB6 (98-116), в то время как пептид P-N (37-51) в концентрации 30 мкМ менее существенно воздействовал на заживление ран на всем промежутке времени наблюдения за течением раневого процесса – площадь раневой поверхности достоверно не отличалась от площади ран у мышей контрольной группы. Во всех группах животных раны заживали путем первичного натяжения, без нагноительных процессов. На 10-й день площадь раневого дефекта была незначительна для всех исследуемых групп. На более поздних сроках наблюдения существенного образования рубцов в контрольных и опытных группах животных не выявлялось.

Выводы. Показано, что применение пептида слюны IB6 (98-116) влияет на динамику заживления ран у экспериментальных животных. Полученные результаты позволяют предположить, что данный вид активности ПБП слюны человека играет важную роль в осуществлении восстановительных процессов в полости рта. Дальнейшее изучение этого эффекта даст возможность более детально прояснить механизм действия этого пептида.

Тетерина Е.В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГУЛИРУЕМОГО НОКАУТА ГЕНА АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ МФТП-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНИЧЕГО СИНДРОМА У МЫШЕЙ

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

Институт физиологически активных веществ РАН
Черноголовка, Московская область, Российская Федерация

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – неизлечимое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением структур экстрапирамидной системы, в основном черной субстанции (ЧС), сокращением числа дофаминергических (ДА) нейронов и наличием в них патогистологических включений амилоидного типа – телец Леви, основным компонентом которых является агрегированный белок альфа-синуклеин, который вовлечен в формирование популяции ДА нейронов ЧС при эмбриогенезе. Ранее было показано, что нокаутные по гену альфа-синуклеина животные менее чувствительны к действию нейротоксина МФТП. Считается, что повышенная устойчивость к МФТП в отсутствие альфа-синуклеина приобретает ДА нейронами в процессе онтогенетического отбора. Однако исследование влияния нарушения функции альфа-синуклеина уже у взрослых животных на чувствительность ДА нейронов ЧС к МФТП не проводилось. Поэтому актуальным является проведение работ на мышах с постнатальной прижизненной инактивацией гена альфа-синуклеина.

Цель. Исследование роли альфа-синуклеина в механизмах селективного поражения ДА нейронов ЧС нейротоксином МФТП с использованием регулируемого нокаута гена альфа-синуклеина в генетически модифицированных мышах.

Материал и методы. Для прижизненной инактивации альфа-синуклеина использовали коровую линию мышей *Sncα^{flox/flox}*, в геноме которых этот ген окружен LoxP-сайтами для вырезания Cre-рекомбиназой. Для регулируемой Cre-рекомбинации нами была получена вспомогательная линия мышей L5 с генотипом *Sncα^{Aflox/Aflox}/Nse-CreER^{+/-}*, в геноме которых на фоне конвенционного нокаута гена альфа-синуклеина присутствовала в гомозиготном состоянии трансгенная кассета для нейроспецифической экспрессии Cre-рекомбиназы, конъюгированной с последовательностью эстрагенового рецептора для регуляции активности тамоксифеном. Экспериментальные группы с генотипом *Sncα^{flox/Aflox}/Nse-CreER^{+/-}* получали скрещиванием мышей коровой линии *Sncα^{flox/flox}* с L5 мышами. Прижизненное вырезание гена альфа-синуклеина проводили у самцов в возрасте 8 недель введением тамоксифена (ТХ). Динамику снижения уровня белка альфа-синуклеина исследовали в стриатуме головного мозга мышей методом иммуноблоттинга. Через 2 месяца после введения ТХ на фоне депривации белка альфа-синуклеина половина экспериментальных животных получала МФТП внутрибрюшинно по субхроническому протоколу в течение 5 дней в дозе 30 мг/кг МФТП в сутки. Анализ животных проводили через 3 недели после компенсации неспецифической токсичности МФТП.

Заключение. Показано, что в стриатуме головного мозга, где располагаются синапсы ДА нейронов ЧС, содержание белка альфа-синуклеина начинало снижать-

ся через 4 недели после прижизненной делеции кодирующего его гена, а через 8 недель белок абсолютно не детектировался иммуноблоттингом. Обработка животных МФТП на фоне депривации белка альфа-синуклеина по субхроническому протоколу не привела к развитию выраженной двигательной патологии. При тестировании в аппаратах «Перевернутая сетка» и «Ускоряющийся ротарод», а также в тесте на выявление когнитивных дисфункций «Открытое поле» не было выявлено отличий от контрольных животных с интактным геном альфа-синуклеина, которым вводили МФТП. Необходимы дальнейшие эксперименты для того, чтобы выяснить, как потеря функции альфа-синуклеина в нервной системе взрослых мышей влияет содержание ДА в стриатуме, его метаболизм и на состояние ДА нейронов ЧС.

Работа по изучению роли альфа-синуклеина поддержана грантом РНФ 19-14-00064. Содержание животных обеспечено программой поддержки биоресурсных коллекций ИФАВ РАН и проведено на оборудовании ЦКП ИФАВ РАН.

Тумолова О.М.^{1,2}, Зотова Д.Д., Грачева И.В.

ВЛИЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Абрамова С.В.)

¹Национальный исследовательский университет им. Н.П. Огарёва

²ГБУЗ РМ «Родильный дом»

Саранск, Российская Федерация

Введение. В настоящее время охрана материнства и детства занимает одну из ведущих позиций здравоохранения страны. Однако, несмотря на достигнутые успехи по снижению показателей материнской, перинатальной и младенческой смертности (включая антенатальную гибель плода), была выявлена тенденция к росту экстрагенитальных заболеваний, что непосредственно отражается на течении и исходах беременности.

Одной из главных и довольно распространенных проблем в современном акушерстве считается фетоплацентарная недостаточность (ФПН), поскольку является основной причиной перинатальной смертности в 20 % всех случаев летальности.

Комплекс морфофункциональных изменений плаценты может стать причиной неблагоприятных исходов беременности и родов. Такая структурная и функциональная несостоятельность плаценты чаще всего является причиной угрозы прерывания беременности, нарушения роста и развития плода и даже его гибели.

Цель. Определить основные факторы риска, оказывающие влияние на течение беременности и способствующие развитию фетоплацентарной недостаточности.

Материал и методы. Анализ статистических данных годовых отчетов ГБУЗ РМ «Родильный дом», в частности анализ историй родов 10 женщин на сроках гестации 28-39 недель, с осложнением в виде плацентарных нарушений.

Результаты. В структуре заболеваемости среди беременных на первом месте стоит угроза прерывания беременности – 36 %, на втором – плацентарные нарушения (24,9 %), другие уточненные состояния составляют около 22 %. Наибольшее влияние на развитие плацентарной недостаточности оказывают различные экстрагенитальные заболевания, наличие отягощающих моментов акушерского анамнеза,

в том числе воспалительные заболевания матки и придатков. В возрастной структуре заболеваемости наибольшее часть приходится на беременных старше 31 года, что составляет 60 %.

Важным моментом является наличие отягощающих заболеваний акушерского анамнеза: у 40 % женщин в анамнезе отмечен самопроизвольный аборт, у 60 % – предыдущие беременности закончились родами. По анализу данных анамнеза заболеваний женской половой системы воспалительные заболевания матки и придатков наблюдаются у 30 % женщин. 40 % в анамнезе имеют эрозию шейки матки, по 10 % – миома матки и кольпит.

Среди пациенток с плацентарной недостаточностью отмечается высокая частота сочетаний беременности с различными экстрагенитальными заболеваниями. Среди исследуемой группы у 80 % женщин имеются сопутствующие заболевания отягощающие течение беременности. Наиболее часто встречаются патологии желудочно-кишечного тракта (40 % беременных), 30 % имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, такой же процент – заболевания дыхательной системы. У 20 % беременных выявлены заболевания венозной системы, у 10 % – патология мочевыделительной системы. Наряду с этим, у половины женщин беременность сопровождалась такими осложнениями, как угрожающее прерывание беременности, анемия беременных.

Выводы. К группе высокого риска по возникновению фетоплацентарной недостаточности среди обследованных можно отнести женщин старше 30 лет, с отягощенным гинекологическим и общесоматическим анамнезом. По этой причине для предупреждения опасных осложнений, угрожающих нормальному течению беременности, важно своевременное выявление и адекватная коррекция преморбидного фона беременной женщины.

Тургунбекова А.А.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

(Научный руководитель – к.м.н., и.о. доцента Ходжаев Н.К.)

Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави

Туркестан, Республика Казахстан

Введение. Одним из патогенетических факторов, лежащих в основе механизма нарушения жизнедеятельности при острой кишечной непроходимости (ОКН), является интоксикация организма. Следовательно, печень оказывается в неблагоприятных условиях и от ее функционального состояния во многом зависят степень интоксикации и прогноз заболевания. С другой стороны, ведущую роль в комплексе патофизиологических эффектов играет нарушение микроциркуляции крови в печени, ответственной за антитоксический гомеостаз организма.

Цель. Определение состояния микрогемоциркуляции (МГЦ) печени при различных формах ОКН в условиях эксперимента.

Материал и методы. Опыты проводили на половозрелых крысах-самцах. Эксперимент выполняли в двух направлениях: в первом была изучена МГЦ печени у животных с обтурационным вариантом ОКН; во второй – вышеуказанный параметр исследовали у крыс со странгуляционной ОКН. Через 6, 12, 24 и 48 часов

после наложения лигатур животных выводили из опытов. Состояние МГЦ печени оценивали по данным витальной микроскопии органа на люминесцентном микроскопе «ЛЮОММ ИЗ». Исследование проводили под общим тиопенталовым наркозом.

В качестве контроля служили данные ложнооперированных животных. Подопытные животные были разделены на следующие группы: I – интактная; II – контрольная; III – опытная группа с обтурационной ОКН соответственно с длительностью индуцирования 6, 12, 24, 48 часов и IV группа – аналогичные сроки при странгуляционной ОКН.

Результаты. По данным биомикроскопии (БМС) в течение первых суток в контрольной группе было отмечено расширение портальных и собирательных венул, а также замедление кровотока, по сравнению с интактными. Выявленные изменения носили преходящий характер, поскольку наблюдалась тенденция к восстановлению МГЦ.

В отличие от контроля постоперационный период в опытных группах сопровождался прогрессирующими МГЦ-сдвигами. Так, если в начальные сроки (6, 12 часов) обтурационной ОКН определялись умеренная активация межсинусоидальных анастомозов, вазодилатация, снижение скорости кровотока, невыразительность контуров сосудов и отдельные петехиальные геморрагии в пресинусоидальном пространстве, то к концу первых и, особенно, вторых суток выявлялись множественные участки дегенеративных изменений сосудов, а со стороны паренхимы отмечались периваскулярный отек и диапедезные кровоизлияния. Прослеживалась мозаичность МГЦ-картины из-за сочетания облитерированных микрососудов и участков, сохранивших кровоток. Расстройства МГЦ при странгуляционном типе ОКН носили более динамичный характер, нежели при обтурационной форме. Так, при странгуляционной ОКН через 6 часов после нарушения моторики кишечника выявлено выраженное полнокровие синусоидов, сосудов приводящего и отводящего колена и резкое угнетение кровотока. В последующих сроках опытов сдвиги усугублялись за счет интенсивности и объема дегенеративных изменений сосудов и паренхимы. Отмечалось увеличение числа склерозированных микрососудов и слабоваскуляризованных зон, мозаичность картины усиливалась.

Выводы. Нарушения двигательной функции кишечника и мезентериального кровообращения способствуют расстройствам МГЦ печени и гемореологии. Эти сдвиги, в свою очередь, вызывают снижение детоксикационной функции печени и усугубляют интоксикацию организма.

Тхай Д.В., Ким Ю.В., Групп М.Р.

НIFU-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТЕРМОЭФФЕКТЫ

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

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В последние годы в клиническую практику внедряются высокотехнологические методы лечения с использованием физических принципов, одним из которых является высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия

(HIFU – high intensity focused ultrasound). Метод HIFU активно используется в самых разных направлениях в медицине для неинвазивного разрушения опухоли, остановки внутренних кровотечений при травмах, направленной доставки лекарств и др. Основным лечебным эффектом во многом связан с термоабляцией патологической зоны. Несмотря на то, что HIFU системы используются достаточно давно, до сих пор отсутствуют общепринятые стандарты для описания создаваемых ими полей. Существует проблема выбора наиболее важных параметров акустических полей, которые определяют биологические эффекты в тканях.

Цель. Изучение HIFU-индуцированных термоэффектов, которые являются отражением нелинейных эффектов, приводящих к генерации высших гармоник распространяющейся волны, асимметричному искажению профиля волны, формированию ударных фронтов, дополнительному поглощению энергии на разрывах.

Материал и методы. Для оценки индуцированных высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком термоэффектов использовали 12 тканеэквивалентных фантомов (PAG-3), изготовленных по методике А.И. Неворотина в модификации О.В. Плоткиной. PAG-3 по своим физическим характеристикам приближались к тканевым структурам. В дальнейшем в фантомы вводили микротермодатчики цифрового термографа ТС-8, обеспечивающие контроль температуры в зоне фокуса и в перифокальных областях. Термоизмерения осуществляли в режиме мониторинга. Осуществляли дистанционную тепловизионную регистрацию с помощью тепловизора «Seek thermal» температурных полей сразу после HIFU. Для фокусировки излучений использовали высокоинтенсивный ультразвуковой преобразователь Н-148 S/N 010 (компания «Sonic Concepts, Inc.») с центральной частотой генерации колебаний 2,5 МГц (минимальная частота 1,4 МГц), активным диаметром 64 мм и центральным отверстием 20 мм. Возможность фокусирования ультразвуковых колебаний в небольшой по размерам фокальной области создавало условия для локального высокоэнергетического воздействия с интенсивностью излучения 8,2 кВт/см² и 23,3 кВт/см² в усредненной зоне пятна до 0,6 мм. Для обеспечения прохождения ультразвуковых волн использовали «Аквагель» (Россия). Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета IBM «SPSS Statistics Version 20».

Результаты. Приготовленные тканеэквивалентные фантомы подвергали фокусированному импульсному ультразвуковому воздействию с различной интенсивностью – 8,2 кВт/см² и 23,3 кВт/см² в фокальном пятне диаметром до 0,6 мм с экспозицией от 50 мс до 1000 мс и последующей оценкой температуры в пространственных зонах. В результате исследования выявлена прямо пропорциональная зависимость между экспозицией и температурой в зоне фокуса. В перифокальных областях отмечалась аналогичная тенденция, но величина приращения температурного градиента была крайне незначительной, что указывало на феномен «точечного» теплового укола. Для выявления эффекта аккумуляции тепла в зоне фокуса исследовали прирост температуры в фокальной зоне при пятикратных воздействиях HIFU. Полученные результаты указывали на эффект аккумуляции тепла в фокусе, что можно объяснить формированием условий, ограничивающих теплопроводность исследуемой среды. Овальный характер тепловых полей указывает на роль механических напряжений в формировании теплового поля.

Выводы. Таким образом, в результате исследования выявлены HIFU-индуцированные термоэффекты, связанные точечным «тепловым» уколом, аккумуляцией тепла в фокальной зоне, отсутствием выраженного температурного приращения в перифокальных областях, особенностью конфигурации теплового поля.

*Филиппова И.Д., Евсютина М.А., Аверина А.П.,
Подрядчикова А.В., Зыкова А.Р.*

**СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У КРОЛИКОВ**

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

Смоленский государственный медицинский университет
Смоленск, Российская Федерация

Введение. Известно, что повышение активности симпатoadренальной системы в острейшем периоде инфаркта миокарда (ИМ), возникающее вследствие острых расстройств гемодинамики, болевого синдрома, изменений эмоционального фона способствует усугублению ишемии и расширению зоны некроза. В следующие периоды ИМ происходит снижение общего уровня вегетативных влияний и нарастание ваготонии. Однако механизмы изменений вегетативного статуса в динамике формирования и развития ИМ и их вклад в дальнейшее течение патологии до конца не изучены.

Цель. Изучить реакцию вегетативной регуляции на формирование и развитие экспериментального ишемического повреждения миокарда.

Материал и методы. У лабораторных кроликов под общим наркозом изучали вариабельность сердечного ритма (ВСР). После оценки вегетативного статуса кроликам 1 группы (n=7) прошивали и перевязывали переднюю межжелудочковую ветвь левой коронарной артерии, после чего повторно изучали состояние вегетативной регуляции. В качестве контроля были использованы кролики 2 группы (n=9), которые находились в состоянии общего наркоза, после чего регистрацию ВСР у них проводили повторно. Изучение ВСР повторяли под общим наркозом животным обеих групп на 1, 3, 7, 10 и 21 сутки эксперимента. Статистическую обработку результатов проводили с помощью StatSoft «Statistica 10.0» с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты. Исходные показатели ВСР существенно не различались у животных опытной и контрольной групп. После перевязки коронарной артерии у животных с ишемическим повреждением миокарда (ИПМ) относительная мощность спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты (VLF %) оказалась на 38 % меньше (p=0,03), колебаний низкой частоты (LF %) – на 67 % больше (p=0,063), а высокой частоты (HF %) – на 66 % меньше (p=0,03), чем в группе контроля. Выявленные изменения свидетельствуют об активизации симпатических влияний и снижении активности парасимпатической нервной системы. На 1-е сутки у животных с ИПМ показатели отношения интервалов между смежными NN к общему количеству NN-интервалов в записи (pNN50 %), коэффициент вариации (CV %) и вариационный размах (BP) стали соответственно в 10 раз (p=0,05), в 4 раза (p=0,02) и 2 раза (p=0,04) больше, чем в группе контроля, что свидетельствует о нарастании

дисбаланса в системе вегетативной регуляции. Величина стресс-индекса Р.М. Баевского (SI) у кроликов с ИПМ оказалась на 77 % меньше, чем у животных контрольной группы ($p=0,02$). Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) у кроликов с ИПМ оказался в 5 раз больше, чем в группе контроля ($p=0,009$), что отражает активацию симпатических влияний. На 3-и сутки статистически значимых различий показателей ВСР у животных опытной и контрольной групп не было выявлено. На 7-е сутки ИПМ у кроликов опытной группы величина мощности волн очень низкой частоты (VLF) оказалась меньше контрольных значений на 96 % ($p=0,01$), что также свидетельствует о снижении вклада симпатических влияний и активации парасимпатической системы. На 10- и 21-е сутки ИПМ состояние вегетативной регуляции у кроликов опытной и контрольной групп существенно не различалось.

Выводы. Таким образом, активизация симпатических влияний, выявленная через 30 минут ИПМ, которая сохранялась на 1-е сутки и сопровождалась общим дисбалансом вегетативных влияний, на 7-е сутки сменялась нарастанием ваготонии. Полученные данные, отражающие влияние ИПМ на состояние вегетативной регуляции, которые в целом согласуются с результатами клинических исследований, следует учитывать в терапии больных острым ИМ.

Фролова М.С.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЛИЦ РОАККУТАНОМ

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

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Акне (вульгарные угри) – заболевание кожи с гиперфункцией сальных желез. Ведущая причина акне – андрогенизм (Разнатовский К.И., Баринава А.Н., 2009). Чаще встречаются юношеские угри (до 90 % случаев). При этом нередко страдает психика подростков. Стыдясь внешности, они выдавливают угри, что может вызвать сепсис (опасен в этом отношении носогубный «trigonum mortis», сосуды которого тесно связаны с головным мозгом). Акне часто сопровождают аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с гипотирозом, гиперпролактинемией (ГПРЛ), аутоиммунным гипофизитом и андрогенизмом. Это типично для самой частой эндокринной патологии юности – ожирения с розовыми стриями или синдрома Симпсона–Пейджа (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2002, 2017). Лечение акне – проблема, требующая максимума терпения. При легких его формах используют массу народных и разрекламированных средств, которые иногда помогают. При тяжелых формах наилучшим эффектом (индукция конечной дифференцировки кератиноцитов, противовоспалительное и антисеборейное действие) обладает одна из форм ретиноевой кислоты – изотретиноин, или роаккутан (РК). Отношение к РК неоднозначное из-за побочных эффектов вплоть до влияния на психику – депрессия и даже суициды, что пока четко не доказано, и в мире препарат не запрещён.

Цель. Изучить лечебный эффект РК у подростков и лиц молодого возраста с акне.

Материал и методы. Мы наблюдали лечебный эффект РК у 51 пациента с акне в возрасте от 14 до 35 лет. Женщин было 36 (ср. возраст – $24,17 \pm 1,3$ г.), мужчин – 15 (ср. возраст – $20,9 \pm 1,6$ г.). Они обратились к эндокринологу в связи с неэффективностью рекомендованных дерматологом или сочувствующими лицами средств. Среди них было 9 юношей и 9 девушек с синдромом Симпсона–Пейджа. У всех был выявлен АИТ с гипотирозом различной тяжести: уровень ТТГ составил $1,56 \pm 0,2$ мкМЕ/мл, FT3 – $5,01 \pm 0,27$ пМ/л, FT4 – $16 \pm 0,53$ пМ/л, АТ к ТГ – $69,04 \pm 19,9$ МЕ/мл, АТ к ТПО – $98,01 \pm 41,15$ МЕ/мл. У большинства была ГПРЛ (349 ± 48 мкМЕ/мл) и гиперкортизолизм ($419,32 \pm 41,9$ нМ/л), особенно при синдроме Симпсона–Пейджа. Пациенты получали адекватные дозы эутирокса, агонисты дофамина, а при ожирении – диету и бигуаниды. У части лиц это оказывало положительное влияние на акне. При полном отсутствии или недостаточном эффекте такой терапии назначались малые дозы РК (2 раз в день по 10 мг в капсулах) с рекомендацией исследовать через 1 мес. уровни АЛТ, АСТ и билирубина.

Результаты. Различный эффект РК вплоть до устранения акне получен у 47 (92,2 %) из 51 пациента. У 1 юноши возникла аллергическая реакция на РК, что привело к отмене препарата. У 1 женщины РК пришлось отменить в связи с беременностью, когда РК противопоказан (Chien Anna L. et al., 2016). У 1 юноши РК вызвал хейлит, что тоже привело к его отмене. 1 пациент (гр. Финляндии) прекратил лечение. Вредного влияния РК на печень не было (АЛТ – $21,8 \pm 3,7$ Ед/л; АСТ – $36,8 \pm 8,9$ Ед/л). Ни у кого из пролеченных РК не развилась депрессия. Напротив, хорошее лечебное воздействие РК значительно улучшало их психоэмоциональный статус.

Выводы. У всех лиц с акне нужно определить функцию щитовидной железы и при выявлении АИТ и ГПРЛ с андрогенизмом следует прежде всего нормализовать их гормональный статус. Когда такое лечение не помогает, то даже у подростков и молодых лиц в качестве дополнительного средства можно использовать малые дозы РК.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.).

Хальзова А.К.¹, Минасян С.М.², Тимкина Н.В.², Шпилева О.С.²

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА МЕТФОРМИНА
И ЛИРАГЛУТИДА У КРЫС С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ
К ГЛЮКОЗЕ**

(Научный руководитель – к.м.н. Симаненкова А.В.)

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) повышает сердечно-сосудистый риск и может увеличивать частоту и тяжесть течения инфаркта миокарда (ИМ). Сведения о кардиопротективном потенциале сахароснижающих препаратов при НТГ ограничены.

В данном исследовании были сформированы экспериментальные условия, которые позволяют создать модель ИМ и НТГ и изучить влияние данного нарушения метаболизма глюкозы как на гемодинамические параметры, так и на объем некроза миокарда, а также оценить кардиопротективный потенциал сахароснижающих препаратов.

Цель. Оценка устойчивости миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению у крыс с сахарным диабетом (СД) 2 типа и НТГ и изучение кардиопротективного действия метформина (МЕТ) и лираглутида (ЛИРА) при НТГ, а также сравнение выраженности этого действия при транзиторной ишемии миокарда *ex vivo*.

Материалы и методы. СД 2 типа и НТГ моделировали на самцах крыс стока Wistar, которые 4 недели получали высокожировую корм, после чего вводили стрептозотозин (60 мг/кг в/б) + никотинамид (230 мг/кг в/б). Еще через 4 недели крысы были разделены на группы: «СД» (без лечения) (n=4), «НТГ» (без лечения) (n=4), «НТГ+МЕТ» (терапия МЕТ 200 мг/кг *per os* 1 раз в сутки 8 недель) (n=4), «НТГ+ЛИРА» (терапия лираглутидом 0,06 мг/кг п/к 1 раз в сутки, 8 недель). Кроме того, были созданы группы «Контроль» (n=6) и «Высокожировая диета» (n=8). Через 8 недель воспроизводилось ишемически-реперфузионное повреждение миокарда на модели изолированного сердца. Гемодинамические параметры, такие как систолическое давление и конечное диастолическое давление в левом желудочке, измеряли изоволюметрически, пульсовое давление оценивали как разницу предыдущих показателей, а интенсивность коронарной перфузии определяли путем измерения времени сбора оттока перфузата. Размер ИМ оценивали путем окрашивания срезов миокарда в растворе трифенилтетразолия хлорида.

В течение 16 недель эксперимента производилось регулярное определение гликемии во всех группах при помощи глюкометра StatSrip Xpress путем пункции хвостовой вены.

Результаты. И НТГ, и СД привели к сходному ухудшению гемодинамических показателей (систолическое и конечное диастолическое давление в левом желудочке, развитое давление левого желудочка и интенсивность коронарной перфузии) в период ишемии-реперфузии по сравнению с группой «Контроль». Размер ИМ в группах «НТГ» (56,76 (51,58; 69,07) %) и «СД» (57,26 (45,51; 70,08) %) был значимо больше, чем в группе «Контроль» (42,98 (33,26; 61,84) %). Размер ИМ в группе «Высокожировой диеты» (56,98 (47,11; 62,83) %) был таким же большим, как в группах «НТГ» и «СД» ($p > 0,05$). Размер ИМ в группах «НТГ+МЕТ» (42,11 (38,08; 71,96) %) и «НТГ+ЛИРА» (42,50 (31,37; 60,40) %) был меньше, чем в группах «СД» и «НТГ» ($p < 0,05$ для множественного сравнения). Площадь повреждения миокарда в группах «НТГ+МЕТ» и «НТГ+ЛИРА» не различалась ($p > 0,05$). Важно отметить, что площади повреждения миокарда в группах «НТГ+МЕТ» и «НТГ+ЛИРА» были аналогичны таковой в группе «Контроль», т.е. животных без каких-либо нарушений метаболизма глюкозы. Введение крысам с НТГ ЛИРА приводило к уменьшению ишемической контрактуры, чего не наблюдалось при применении МЕТ. Гликемический контроль был сходно удовлетворительным в группах «НТГ», «НТГ+МЕТ», «НТГ+ЛИРА».

Выводы. НТГ и СД оказывают одинаково выраженное отрицательное влияние на гемодинамику и размер ИМ при транзиторной глобальной ишемии *ex vivo*

у крыс. Развитие ожирения также негативно сказывается на размере ИМ. И МЕТ, и ЛИРА обладают инфаркт-лимитирующим эффектом, не зависящим от их влияния на уровень гликемии, поскольку при использовании этих двух препаратов не наблюдалось различий в гликемическом контроле. Введение ЛИРА уменьшает ишемическую контрактуру у крыс с НТГ, чего не происходит при применении МЕТ.

Чапров К.Д.

РОЛЬ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА СИНУКЛЕИНОВ В МОДУЛЯЦИИ ДОФАМИНОВОЙ ТРАНСМИССИИ

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

Институт физиологически активных веществ РАН

Черноголовка, Московская область, Российская Федерация

Введение. Синаптическая передача нервного импульса посредством дофамина (ДА) используется во многих нейронных сетях и ее нарушения приводят к развитию тяжелых психических и неврологических заболеваний, в число которых входит болезнь Паркинсона (БП). Исследование механизмов, регулирующих оборот ДА и его захват синаптическими везикулами, является важным этапом на пути выявления молекулярных мишеней для разработки подходов к оптимизации ДА трансмиссии и коррекции ее нарушений. Роль белка альфа-синуклеина (SNCA) в оптимизации ДА трансмиссии подтверждена целым рядом исследований. Известно, что при нарушении функции SNCA с возрастом развивается синаптическая патология. Благодаря высокой степени гомологии синуклеинов, как на уровне белковой последовательности, так и на структурном, все члены семейства синуклеинов способны в той или иной степени замещать нарушение функции одного другим. Насколько такая компенсация может быть достаточной и какие именно синуклеины могут быть эффективно замещены другими не исследовано.

Цель. Изучить влияние синуклеинов на эффективность захвата ДА синаптическими везикулами, выделенными из дорзальных стриатумов бессинуклеиновых мышей (тройной нокаут). Проанализировать способность синуклеинов регулировать уровни захвата дофамина в *in vitro* системах при добавлении рекомбинантного белка и *in vivo* путем лентивирусной доставки синуклеинов в составе векторных конструкторов.

Материал и методы. В работе использовали 5 линий мышей: тройной нокаут – бессинуклеиновые животные (SNCA^{-/-}_SNCB^{-/-}_SNCG^{-/-}), линии двойных нокаутов по генам синуклеинов (SNCA^{+/+}_SNCB^{-/-}_SNCG^{-/-}; SNCA^{-/-}_SNCB^{+/+}_SNCG^{-/-} и SNCA^{-/-}_SNCB^{-/-}_SNCG^{+/+}) и контрольную линию животных дикого типа без модификаций генома. Очистку везикулярной фракции проводили с помощью последовательного фракционирования ультрацентрифугированием по модифицированному нами протоколу и анализировали уровни захвата меченого тритием ДА в препаратах очищенных синаптических везикул или интактных синапсом.

Результаты. Было показано, что при полном отсутствии синуклеинов наблюдалось существенное снижение эффективности захвата ДА синаптическими везикулами (на 40 %), при этом захват ДА синапсосомами не менялся. Добавление реком-

бинантных синуклеинов повышало уровень захвата ДА в очищенных фракциях синаптических везикул. Наиболее выраженным эффектом обладал бета-синуклеин. Способность бета-синуклеина восстанавливать эффективность захвата ДА была подтверждена *in vivo* путем лентивирусной доставки кодирующего бета-синуклеин конструкта. Было показано, что после стереотаксических унилатеральных инъекций в область черной субстанции, где расположены тела ДА нейронов, синтезированный бета-синуклеин транспортировался по нигростриарному тракту в дорзальный стриатум и детектировался в синаптических везикулах методом иммуноблоттинга. Эффективность захвата ДА синаптическими везикулами из стриатумов полушария с восстановленным уровнем бета-синуклеина была статистически достоверно выше, чем из контрольного полушария.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что бета-синуклеин обладает способностью потенцировать поглощение дофамина (и структурно схожих молекул) синаптическими везикулами. Это первое экспериментальное доказательство роли бета-синуклеина в оптимизации захвата ДА синаптическими везикулами.

Анализ роли белков синуклеинов и характеристика нокаутных животных с делецией каждого из синуклеинов и их комбинаций поддержаны грантами РФ (№ 19-14-00064) и РФФИ (№ 19-315-90049) соответственно. Содержание и размножение животных выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ (№ 075-15-2020-795).

Шкурко О.С., Галустян Л.К.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТРЕССА
В ФОРМИРОВАНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
КАРДИОМИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Захарченко И.В.)

Ростовский государственный медицинский университет

Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. На этапе современного развития ишемия миокарда (ИМ) занимает ведущие позиции среди патологий сердечно-сосудистой системы. Многие механизмы патогенеза до конца не изучены. Установлено, что стрессовое воздействие негативно влияет на сосудистую систему, вследствие повышения в крови концентрации катехоламинов (КА), которые, воздействуя на биологические мембраны, вызывают нарушение ионного транспорта, а также обеспечивают выход протеолитических ферментов лизосом, способствующих формированию очагов некроза. Основным биохимическим способом диагностики ИМ является определение в крови кардиоспецифических ферментов, которые формируются при разрушении клеток сердечной мышцы.

Цель. Установить влияние воздействия стресса на скорость появления в крови крыс тропонина-Т, выявить зависимость между деструкцией клеток миокарда и концентрацией КА в крови животных.

Материал и методы. Исследование проводили на 60 крысах, разделенных на две группы. 1 группа – крысы, подверженные ишемии, созданной по методу Лангендорфа, и иммобилизационному стрессу. При пропускании через изолированное сердце р-ра Кребса–Хензелята были созданы условия ацидоза, путем снижения

уровня оксигенации при уменьшении обеспеченности буферного раствора карбогеном. Крысы на время проведения эксперимента были подключены к АИК. Через 15 мин сердце помещалось обратно в тело наркотизированного животного. Для создания стрессового фактора производили иммобилизацию животных путем фиксации конечностей и хвоста, периодическое раздражение кожных покровов тупокопечной спицей, выступающей в качестве дополнительного раздражителя.

2 группа – животные, подверженные ишемии, без стрессорного воздействия. Предварительно у крыс был проведен забор крови с целью определения уровня КА и возможного наличия тропонина-Т. Спустя 2 часа после завершения эксперимента был произведен повторный забор крови 3 раза с интервалом 25 минут. Для определения тропонина-Т использовали ультрачувствительные тесты (us-ultrasensitive, НПО 0,01-0,2 нг/мл).

Результаты. При первом заборе крови у 1 гр. количество КА от исходного значения увеличилось на $0,08 \pm 0,083$ нмоль/мл, у 2 гр. – на $0,02 \pm 0,002$ нмоль/мл. При втором заборе крови: уровень КА в 1 гр. увеличился на $1,002 \pm 0,001$ нмоль/мл от исходного значения, во 2 гр. – на $0,053 \pm 0,001$ нмоль/мл. Итоговый забор крови показал, что концентрация КА у 1 гр. от исходного значения увеличилась на $2,12 \pm 0,205$ нмоль/мл, у 2 гр. – $0,85 \pm 0,036$ нмоль/мл. Появление кардиоспецифических ферментов отмечается в 1 гр. спустя 2 ч 50 мин. Положительный тропониновый тест во 2 гр. зарегистрирован после третьего забора крови спустя 3 ч 15 мин. В 1 гр. повреждение миокарда наступило стремительнее, о чем свидетельствуют результаты теста. При увеличении концентрации КА наблюдается тенденция к деструкции кардиомиоцитов и формированию некротических изменений.

Выводы. Таким образом, иммобилизационный стресс, способствующий увеличению концентрации КА в крови, оказывает стимулирующее воздействие на развитие постишемического осложнения, проявляющегося деструкцией кардиомиоцитов и выходом тропонина-Т. При проведении комплексной терапии необходимо учитывать данный факт, и с целью предотвращения стремительного прогрессирования патологических изменений необходимо производить коррекционную терапию, направленную на устранение стрессового фактора.

Юхта А.И.

К ПАТОГЕНЕЗУ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО

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

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. По данным ВОЗ, почти в половине случаев бесплодия (БП) большую роль играет мужской фактор. Одной из значимых причин мужского БП является патология щитовидной железы (ЩЖ), в частности, гипотироз в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото. Вторичная гипотироидная гиперпролактинемия (ГПРЛ) формирует аутоиммунный гипофизит с гипогонадизмом. Известно, что ранняя диагностика АИТ и гипотироза и его лечение гормонами ЩЖ в сочетании с агонистами дофамина, устраняющими ГПРЛ, способствуют устранению мужского БП (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2016, 2017).

Цель работы. Изучить у страдающих БП супружеских пар картины спермограмм (СГ) и выявить их взаимосвязь с гормональным балансом мужчин.

Материал и методы. Обследовано 18 супружеских пар с БП. У всех женщин был АИТ, с различной ГПРЛ. Однако компенсация обменных расстройств не способствовала зачатию. Поэтому у их партнеров также был исследован гормональный баланс – ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ-ТГ, АТ-ТПО, пролактин (ПРЛ), тестостерон (ТС) и проанализированы СГ. При ГПРЛ проводилась контрастная МРТ гипофиза.

Результаты. Оказалось, что из 18 молодых мужчин у 12 из них (ср. возраст – $35,6 \pm 1,7$ г.) СГ оказались патологическими (группа Р), причем у 2 выявлена необструктивная азооспермия. У 6 мужчин (ср. возраст – 33 ± 3 г.) СГ были нормальными (группа N). Большинство мужчин группы Р имело ожирение. Так, ИМТ составил у них $29,79 \pm 1,80$ кг/м², в группе N – $27,49 \pm 1,84$ кг/м². В группе Р прогрессивно-подвижные сперматозоиды (СЗ) в СГ были у $29,94 \pm 7,10$ % (в группе N – у $65,0 \pm 4,4$ %; $p < 0,001$), неподвижные СЗ – у $63,1 \pm 6,4$ % (в группе N – у $29,17 \pm 8,06$ %; $p < 0,01$), общая подвижность СЗ была лишь у $29,17 \pm 8,06$ % (в группе N – у $70,8 \pm 8,10$ %; $p < 0,01$), доля мёртвых СЗ в группе Р была у $56,0 \pm 11$ % (в группе N – всего у $10,0 \pm 0,1$ %; $p < 0,01$). В группе Р ТТГ составил $1,9 \pm 0,4$ мкМЕ/мл, в группе N его уровень был ниже – $1,4 \pm 0,3$ мкМЕ/мл ($p > 0,1$). В группе Р св. Т3 был $4,90 \pm 0,37$, в группе N – $4,2 \pm 0,9$ пМ/л ($p > 0,1$). В группе Р св. Т4 составил $13,2 \pm 0,8$ пМ/л, в группе N – $14,31 \pm 1,84$ пМ/л ($p > 0,1$). АТ-ТГ в группе Р составили $22,7 \pm 21,8$ МЕ/мл, в группе N – $5,8 \pm 5,2$ МЕ/мл ($p > 0,1$), а АТ-ТПО – $44,7 \pm 34,5$ МЕ/мл против $3,8 \pm 1,5$ МЕ/мл в группе N ($p > 0,1$).

Таким образом, в группе Р были значимые титры АТ-ТГ и АТ-ТПО, что свидетельствовало об АИТ. В группе Р была тенденция к гипофункции ЩЖ, что позволило диагностировать «субклинический гипотироз». У них была и ГПРЛ ($281,5 \pm 36,9$ мкМЕ/мл) со снижением уровня ТС ($17,37 \pm 2,43$ нМ/л), а МРТ гипофиза у 2 выявила пролактиному и ещё у 2 – гипофизит. В группе N ПРЛ ($227,24 \pm 85,68$ мкМЕ/мл) и ТС ($19,01 \pm 3,70$ нМ/л) были близки к норме. Лечение обоих партнеров с помощью гормонов ЩЖ и агонистов дофамина привело в двух семьях к зачатию. У 1 молодого мужчины с ПРЛ 476 мкМЕ/мл после такого лечения азооспермия вообще исчезла и он тоже стал отцом.

Выводы. В патогенезе мужского БП важная роль принадлежит ЩЖ. При выяснении его причин необходимо прежде всего исследовать функциональное состояние ЩЖ и уровни ПРЛ непременно у обоих партнеров. Ведущая причина БП у мужчин с АИТ – гипогонадотропный гипогонадизм. Профилактика ГПРЛ и БП должна начинаться с ранней диагностики АИТ и его исхода – гипотироза. Лечение гипотироза и ГПРЛ у мужчин гарантирует улучшение сперматогенеза, спермограммы и репродуктивности.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.).

Яковлев Д.С.

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ, COVID-19 И УРОВЕНЬ ФЕРРИТИНА У ЖЕНЩИН

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

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. COVID-19 может вызывать синдром избыточного системного действия медиаторов воспаления (Dufort E.M. et al., 2020). Оценка функции щитовидной железы (ЩЖ) при COVID-19 не предписана (WHO, 2020). Но между ним и ЩЖ имеется взаимосвязь (Chen M. et al., 2020). Уровни ТТГ, Т3 и Т4 у лиц с SARS-CoV – ниже контроля. Чем тяжелее COVID-19, тем ниже Т3 (Wang W. et al., 2003). ТТГ и FT3 были ниже у умерших (Chen T. et al., 2020). Недавно возник интерес к макрофагальному белку ферритину (Ф) как иммуномодулятору (Recalcati S. et al., 2008). Гиперферритинемия при COVID-19 – важное звено цитокинового шторма (Colafrancesco S. et al., 2020). Сведения о Ф при COVID-19 на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) скудны (Яковлев Д.С., 2020).

Цель. Оценить лабораторные данные при сочетании АИТ с COVID-19 у женщин.

Материал и методы. Изучен катамнез 104 женщин с АИТ в возрасте 38-66 лет с компенсированной функцией ЩЖ, причем 13 из них заболели COVID-19. Из 13 у 11 лиц функция ЩЖ до COVID-19 была компенсирована, у 1 был хаситоксикоз (получала тирозол), у 1 – тиреоидит Де Кервена.

Результаты. Сравнение пациенток с АИТ без COVID-19 (ср. возраст – 53,00±2,08 г.) с имеющими АИТ и COVID-19 (ср. возраст – 47,4±0,6 г.) выявило ряд отличий. В острой фазе COVID-19 уровень Ф был в 5 раз выше, чем без него (183,3±96,4 против 34,7±2,6 нг/мл; $p < 0,001$), FT3 – 6,6±2,4 против 4,28±0,4 пМ/л ($p > 0,05$), FT4 – 18,9±4,9 против 14,7±0,5 пМ/л ($p > 0,05$), Hb – 129,7±4,4 против 124,3±2,2 г/л ($p > 0,05$), Эр. – 4,40±0,15 против 4,30±0,08×10¹²/л ($p > 0,05$) и их объём – 88,7±1,6 против 87,4±0,9 fl ($p > 0,05$). Понизились цифры ТТГ (1,06±0,40 против 2,03±0,30 мкМЕ/мл; $p < 0,01$), АТ-ТГ (23,6±15,0 против 105,4±50,4 МЕ/мл; $p < 0,01$) и АТ-ТПО (19,9±9,1 против 111,3±28,7 МЕ/мл; $p < 0,001$), пролактина (ПРЛ) – 315,7±65,4 против 396,1±135,1 мкМЕ/мл ($p > 0,05$) и кортизола (КЗ) – 355,3±150,6 против 396,7±66,7 нМ/л ($p > 0,05$).

Изучение этих параметров у 13 женщин в динамике показало, что до COVID-19 Ф составлял 54,1±53,9, в острой фазе – 193,6±106,6 ($p < 0,01$). Максимум Ф в разгаре COVID-19 составил 866 нг/мл. Отмечена положительная корреляция Ф с FT3, FT4, КЗ и лимфоцитами крови и отрицательная – с АТ к ТГ, лейкоцитами и глюкозой. ТТГ снизился с 3,13±2,1 до 0,7±0,16 мкМЕ/мл ($p < 0,01$) при тенденции к росту FT3 – с 4,6±0,26 до 6,8±2,8 пМ/л ($p > 0,05$) и FT4 – с 15,1±1,4 до 19,9±5,9 пМ/л ($p > 0,05$). В крови в 2 раза повысились цифры АЛТ – с 22,7±16,9 до 55,5±20,3 Ед/л ($p < 0,01$) и АСТ – с 20±4,4 до 52,4±26,1 Ед/л ($p < 0,01$), снизился уровень глюкозы с 7,5±2,9 до 5,4±0,6 мм/л ($p > 0,05$). Лимфоциты снизились с 38,2±3,3 до 33,8±4,8 % ($p > 0,05$). Ускорила СОЭ – с 18,7±1,9 до 24,9±9,8 мм/ч (в 1 случае СОЭ достигла 89 мм/ч!).

В периоде реабилитации возникла тенденция к росту ПРЛ – с $250,8 \pm 27,3$ до $300,5 \pm 75,8$ мкМЕ/мл ($p > 0,05$) и КЗ – с $307,9 \pm 132,9$ до $355,3 \pm 150,6$ нМ/л ($p > 0,05$), как и АТ-ТГ – с $14,4 \pm 7,9$ до $26,9 \pm 20,6$ МЕ/мл ($p > 0,05$) и АТ-ТПО – с $11,7 \pm 4,9$ до $18,2 \pm 11,8$ МЕ/мл ($p > 0,05$).

Выводы. COVID-19 в острой фазе подавляет аутоиммунитет со снижением уровня лимфоцитов, пролактина и антитироидных аутоантител и сопровождается расстройством функции ЩЖ. В периоде реабилитации активность аутоиммунитета нарастает. Уровень Ф отражает тяжесть течения болезни. Определение Ф в динамике помогает контролировать период реабилитации.

Поддержано грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.).

Яковлева А.А., Полякова Л.С., Кравченко Е.В.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФУЛЛЕРЕНОВ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ
КООРДИНАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

(Научные руководители – к.м.н., доц. Колпакова М.Э., д.х.н., проф. Семёнов К.Н.)

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

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Современная терапия ишемического инсульта порой является не эффективной в связи с ишемическим/реперфузионным повреждением нейроваскулярной единицы. Расширение зоны инфаркта после ишемического повреждения вызвано нарушениями микроциркуляции, образованием провоспалительных цитокинов, фактора активации тромбоцитов, протеолитических энзимов, активных форм кислорода.

Цель. Оценить влияние фуллеренов на двигательную активность животных после инсульта на аппарате Rota-Rod.

Материал и методы. Исследование выполнено на самцах крыс Wistar в возрасте массой 180-230 г (питомник «Рапполово» РАН, Ленинградская область). Животные содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима при температуре 22 ± 1 °C и получали стандартный корм и питьевую воду ad libitum. Все эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями Этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также в соответствии с требованиями документа: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.2014 № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Животные были разделены на 5 групп: группа животных с введением фуллеренов (10 мг/кг), группа животных с 30-минутной фокальной транзиторной ишемией на фоне введения фуллеренов (10 мг/кг), группа животных с 30-минутной фокальной транзиторной ишемией на фоне введения аргинина, ложноперированные животные. Фокальную транзиторную ишемию моделировали под общей анестезией (тиопентал-натрий, 60 мг/кг) при помощи монофиламентной эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии по J. Koizumi (1986). Продолжительность

▪ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2021

нарушения кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии в каждом случае составляла 30 мин., а время реперфузии – 48 ч. Для оценки нарушения координации движений, мышечной релаксации, нарушения равновесия использовали вращающийся цилиндр аппарата «Rotarod». Группе животных моделировали мышечную нагрузку на аппарате ROTAROD APPARATUS RR 01 Orchid Scientific, диаметр цилиндра – 6 см.

Результаты. Исследование двигательной активности на аппарате «Rotarod» на 10-й день эксперимента выявило значительное увеличение максимальной скорости в группе крыс с 30-минутной фокальной транзиторной ишемией на фоне введения фуллеренов в дозе 10 мг/кг (46,1 об/мин) по сравнению с группой животных с ишемией, но без введения фуллеренов (25,5 об/мин). С 7 дня до 10-го дня происходила хорошая динамическая корректировка суточного увеличения нагрузки в группе ишемия + фуллерен в дозе 10 мг/кг. Данные выражены в виде средних значений \pm S.D. * и ** $P < 0,05$, значительно отличающихся от контрольных значений.

Выводы. Фуллерены на ранних сроках могут оказывать влияние на некоторые механизмы нейровоспалительного состояния после очагового повреждения головного мозга, связанные с инактивацией активных форм кислорода (например, оксида азота и супероксида).

СЕКЦИЯ «ФИЗИОЛОГИЯ»

Алистратова Ф.И.¹, Жаркова М.С.²

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА РОСТ ОПУХОЛЕЙ У МЫШЕЙ

(Научный руководитель – д.б.н. Карпенко Л.Ю.)

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины

²Институт экспериментальной медицины

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Продолжительное и интенсивное неблагоприятное действие факторов окружающей среды приводит к снижению резистентности организма и нарушению компенсаторных механизмов. Это может стать предпосылками развития раковых опухолей, которые обусловлены экологической обстановкой и могут считаться маркерами экологического неблагополучия. Применение классических методов воздействия на рост раковых клеток (химиотерапия, радиотерапия) несёт ряд нежелательных реакций, в том числе снижение защитных сил организма. Таким образом, перспективным является подбор новых физиологических подходов укрепления резистентности организма. Примером является использование кратковременных тренировок гипоксией для усиления синтеза факторов защиты иммунными клетками и повышения устойчивости организма к росту опухоли.

Цель. Оценка влияния интервальной гипобарической гипоксии на выживаемость экспериментальных животных с перевиваемой опухолью.

Материал и методы. Мышей-самцов гибридов F1 (СВА*С57BL/6) массой 30-35 г содержали в условиях вивария на стандартном полноценном пищевом рационе при 12-часовом световом режиме, согласно установленным нормам. Асцитную карциному Эрлиха (АКЭ) перевивали подкожным введением 2×10^5 опухолевых клеток в 0,2 мл суспензии в область холки. Для изучения влияния гипоксии использовали экспериментальную установку, состоящую из проточной барокамеры, вакуумного насоса, манометра, для регистрации уровня разрежения, анализатора уровня O_2 и CO_2 .

Было сформировано две группы по 10 животных. В группе №1 (контроль) мыши с диффузной карциномой никаким дополнительным воздействиям не подвергались. Животные группы №2 (опыт) с диффузной карциномой, начиная со 2-го дня после введения опухоли, подвергались ежедневной часовой гипоксической тренировке путём помещения в экспериментальную барокамеру. Также использовали группу из 10 мышей без опухоли для контроля нормальных значений исследуемых параметров. Эффективность действия интервальных гипоксических тренировок оценивали на основе выживаемости животных и динамики массы тела животных с АКЭ.

Результаты. На начальном этапе исследования после внесения опухолевых клеток (латентный период), когда проводились гипоксические тренировки, животные не погибали. Гибель животных с АКЭ начиналась с 3-й недели после введения.

Можно отметить, что в группе животных, подвергавшихся воздействию гипоксических тренировок (№2), гибель животных изначально происходила с меньшей

интенсивностью в сравнении с группой контроля (№1). Так, при применении гипоксического воздействия в режиме (-0,306 кг/см²) в течение 10 дней к 19-м суткам в группе контроля погибло 4 мыши из 10 (снижение выживаемости на 40 %) против 1 мыши в группе опыт (снижение выживаемости на 10 %). Средняя и максимальная продолжительность жизни также оказались выше в группе, проходившей гипоксическую тренировку. В то же время набор массы тела у мышей в группе опыт увеличился на 13,95 % (p=0,05), по отношению группе контроля. Но данное явление не связано напрямую с ростом опухолевых клеток, что было описано в предыдущих исследованиях.

Выводы. Интервальные кратковременные гипоксические тренировки способствуют повышению резистентности организма подопытных мышей в модели ракового новообразования. На начальном этапе после гипоксической тренировки наблюдается улучшение статистики выживаемости, что позволяет говорить о перспективности использования кратковременной гипоксии в числе методов профилактики заболеваний и для повышения уровня естественной устойчивости организма к отрицательному воздействию внешней среды.

Аль Араве Н.¹, Шпакова В.С.², Рукояткина Н.И.²
**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
РЕЗВЕРАТРОЛА НА ТРОМБОЦИТЫ**

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Гамбарян С.П.)

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Тромбоциты играют важную роль в процессах гемостаза и выполняют ряд других важных функций в организме. Нарушение функционирования тромбоцитов приводит к развитию ряда заболеваний, среди которых тромбозы, ишемическая болезнь сердца и др. При этом применение антитромбоцитарной терапии зачастую приводит к развитию серьезных побочных эффектов, главным из которых являются кровотечения. В последнее время популярным становится изучение веществ природного происхождения, обладающих широким спектром полезных свойств и низкой токсичностью. Резвератрол – это природный полифенол, который содержится в некоторых растениях. Резвератрол обладает антимуtagenным, противовоспалительным и антиоксидантным действиями. Существуют данные об ингибирующем действии резвератрола на активацию тромбоцитов, а также показан защитный эффект резвератрола при ишемической болезни сердца. Однако молекулярные механизмы действия резвератрола на тромбоциты неизвестны.

Цель. Исследование ингибиторных механизмов регуляции активности тромбоцитов, вызванных резвератролом.

Материал и методы. Тромбоциты выделялись из крови здоровых доноров. Для оценки активации интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ на тромбоцитах и измерения жизнеспособности тромбоцитов использовался метод проточной цитометрии (Navios™, Beckman Coulter, США). Активацию интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ измеряли по связыванию с меченым фибриногеном (Alexa-647), жизнеспособность тромбоцитов оценивали по степени флуоресценции Calcein-AM, образование активных форм кислорода

(ROS) оценивали по степени флуоресценции DCF-DA. Для определения фосфорилирования белков VASP (Vasodilator stimulated protein), ERK и PKB, а также активации каспазы 3 использовался Western blot анализ. Данные выражались как среднее арифметическое \pm ошибка среднего. Различия между группами определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Резвератрол, начиная с 20 μM , дозозависимо ингибировал активацию интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$, вызванную CRP (Collagen-related peptide), который активирует рецепторы GPVI на тромбоцитах. При этом резвератрол, начиная с 10 μM , блокировал фосфорилирование белков ERK и PKB, которые участвуют в передаче активирующего сигнала в тромбоцитах. Основные ингибирующие процессы в тромбоцитах связаны с активацией аденилат- и гуанилатциклазы, которые активируют протеинкиназы A (PKA) и G (PKG) соответственно. PKA и PKG ингибируют ключевые сигнальные белки, ответственные за активационные процессы в тромбоцитах. Известным субстратом обеих киназ является белок VASP, который фосфорилируется ими по двум сайтам S157 и S239. Мы показали, что резвератрол (1-100 μM) не вызывает фосфорилирование VASP, что свидетельствует о PKA/PKG независимом ингибировании активации тромбоцитов. Поскольку снижение активации тромбоцитов может быть связано с их гибелью, было проверено влияние резвератрола на жизнеспособность тромбоцитов. Резвератрол (1-100 μM) не вызывал апоптоз тромбоцитов, а также не снижал степень флуоресценции Calcein-AM в тромбоцитах. При активации тромбоцитов происходит увеличение ROS, которое играет важную роль в активационных процессах, поэтому мы исследовали влияние резвератрола на образование ROS в тромбоцитах в ходе активации. Резвератрол (1-100 μM) блокировал образование ROS в CRP-индуцированных тромбоцитах.

Вывод. Резвератрол вызывает дозозависимое снижение активации тромбоцитов, которое может быть опосредовано блокированием образования ROS.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90102.

Андреева Е.Г.

**КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ
ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПТИЦЫ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТАВОЛГИ ВЯЗОЛИСТНОЙ**

(Научный руководитель – к.в.н., доц. Вишневец Ж.В.)

Витебская государственная академия ветеринарной медицины

Витебск, Республика Беларусь

Введение. Природа умело сосредоточила в растительном мире средства от многих заболеваний. Фармакологическая промышленность современности широко использует растительное сырье. Из всех лекарственных препаратов на мировом рынке растения составляют приблизительно третью часть. Особый интерес представляет растение таволга вязолистная (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), или лабазник, которое в медицине рекомендуется как болеутоляющее и жаропонижающее средство из-за содержания в нем салицилатов, а также доказано его противоопухолевое и иммуномодулирующее действие.

Цель. Нам было интересно научно обосновать возможность использования таволги вязолистной в ветеринарной практике. Мы поставили цель изучить по данным литературы состав таволги вязолистной, ее действующие вещества и влияние настоя исследуемого растения у цыплят-бройлеров на клеточные и гуморальные факторы естественной резистентности.

Материал и методы. Для проведения опытов по принципу аналогов сформировали две группы цыплят-бройлеров в возрасте 21 день по 12 голов в каждой: 1-я группа – контрольная, в которой препарат не получали, 2-я группа – опытная, которые получали настой таволги вязолистной в дозе 1,0 мл на голову 1 раз в день в течение 21 дня индивидуально перорально в форме настоя 1:10. Взятие крови у цыплят-бройлеров проводили до дачи препарата, а также через 7 и 21 день в течение назначения препарата. Оценку состояния естественной резистентности организма цыплят-бройлеров проводили по гуморальным и клеточным факторам защиты: бактерицидной (БАСК), лизоцимной (ЛАСК) активности сыворотки крови и фагоцитарной активности лейкоцитов (ФА), фагоцитарному числу (ФЧ) и фагоцитарному индексу (ФИ). БАСК определяли фотонейфелометрическим методом по Смирновой В.В., Кузьминой Т.А., ЛАСК – по В.Г. Дорофейчуку.

Результаты. Изучив данные литературы, выяснили, что лекарственное применение обусловлено высоким (до 300 мг %) содержанием аскорбиновой кислоты, дубильных веществ пирогалловой природы – до 19,36 %, салициловой кислоты, кумаринов, фенолгликозидов, флавоноидов (4-7,9 %, – кверцетин и кемпферол). Цветки лабазника содержат антикоагулянт полисахаридной природы – гепарин, эфирное масло с запахом медового оттенка (главный компонент – салициловый альдегид (0,2-1,25 %)). Это объясняет широкий спектр применения и высокую активность этого растения.

Анализируя состояние естественной резистентности цыплят-бройлеров по гуморальным факторам защиты, мы отметили стимулирующее влияние на показатели бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК). Выпаивание настоя лекарственных растений цыплятам в течение 7 дней привело к повышению БАСК на 5,5 %, но без достоверных различий, а в течение 21 дня – вызвало достоверную разницу по отношению к контролю на 14 % ($P < 0,05$). Показатели ЛАСК на протяжении всего периода эксперимента оставались высокими по сравнению с контролем в среднем на 8-16 %. Исследуя фагоцитарную активность лейкоцитов, отметили достоверное ее повышение на 5 % ($P < 0,05$) по сравнению с контролем. Фагоцитарное число и фагоцитарный индекс в динамике оставались более высокими.

Выводы. Настой таволги вязолистной в дозе 1,0 мл на голову 1 раз в день в течение 21 дня индивидуально перорально в форме настоя 1:10 оказал стимулирующее влияние на клеточные и гуморальные факторы естественной резистентности, что дает возможность рекомендовать ее в ветеринарной практике для повышения сопротивляемости организма при вирусных и бактериальных инфекциях.

Бабанов Н.Д.

ПАРАМЕТРЫ СТАНДАРТИЗОВАННОГО РУЧНОГО УПРАВЛЕНИЯ В ПОЛОЖЕНИЯХ СИДЯ И В ЭКЗОСКЕЛЕТЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

(Научный руководитель – д.б.н. Кубряк О.В.)

НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина
Москва, Российская Федерация

Введение. Научный интерес к данной проблематике обусловлен значительным развитием технологии применения роботизированных комплексов с целью повышения качества жизни. Отмечается рост исследовательского интереса к изучению особенностей реализации нетипичных (гибридных) поз у человека, связанных с использованием внешних устройств, например, экзоскелетов конечностей, когда принимается положение по типу «сидячее стояние», близкое к вертикальной стойке, но с перераспределенной нагрузкой в скелетно-мышечном аппарате. Наличие возможных взаимосвязей между параметрами нейрофизиологического обеспечения моторного контроля может предоставить базу для системной оценки функционального состояния человека.

Цель. Оценить параметры моторного контроля и результаты мануального управления в различных позах: сидя и в пассивном экзоскелете нижних конечностей.

Материал и методы. Наблюдение проводилось на условно здоровых добровольцах с использованием пассивного экзоскелета нижних конечностей. Всего: 24 мужчины возрастом от 20 до 25 лет. Производилось поочередное управление силовым джойстиком правой и левой рукой из положения сидя на четырёхном табурете. Далее испытуемый облачался в пассивный экзоскелет после чего повторял управление силовым джойстиком аналогично первым двум этапам. По данным от силовой платформы, расположенной под джойстиком, оценивали: интегральный параметр статокинезиограммы (А, Дж), удельный показатель «критерий энергоэффективности управления» – (Р, мДж/с), силу давления на платформу (Н), среднее за период время отработки цельного фрагмента задания в тесте «Динамическая проба» в программе STPL – (Тр, с).

Результаты. Проведена оценка выборки на однородность: сила давления (Н) $p=0,672$; критерий энергоэффективности управления $p=0,430$; время реакции (Тр) $p=0,205$. Проведен однофакторный дисперсионный анализ. Принимается альтернативная гипотеза при анализе критерия энергоэффективности управления исходя из критерия Фишера ($F=3,288$; $p=0,024$). Для остальных параметров значимых различий не обнаружено. Проведен апостериорный тест Бонферрони. Показатель критерия энергоэффективности управления левой рукой в экзоскелете увеличивается на 36 % ($p=0,048$) по сравнению с позицией сидя на стуле. Наблюдается тенденция к увеличению показателя при управлении правой рукой в экзоскелете ($p=0,059$) при сравнении с показателем сидя на стуле. При сравнении управления джойстиком только сидя на стуле наблюдается тенденция к снижению показателя времени реакции (Тр) на 3 % ($p=0,089$) при смене рук (управление левой рукой). По остальным показателям значимых различий не обнаружено. Аналогично, в положении в экзоскелете по рассматриваемым показателям значимых различий не обнаружено.

Выводы. Показатели внешнего результата в экзоскелете (время реакции) не отличались от показателей стандартного управления сидя за столом, однако наблюдалось отличие в качестве воспроизводимой целенаправленной траектории движения метки центра давления при выполнении заданной инструкции в экзоскелете как менее плавное.

Баженов Д.О.^{1,2}, Михайлова В.А.¹

ВЛИЯНИЕ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА НА ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НК-КЛЕТОК

(Научный руководитель – д.б.н. Соколов Д.И.)

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта

²Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Взаимодействие децидуальных естественных киллеров (дНК-клетки) с клетками трофобласта обуславливает процессы имплантации, инвазии, ангиогенеза. Клеточная цитотоксичность дНК-клеток – один из механизмов регуляции этих процессов. Цитотоксическая активность дНК-клеток лежит в основе ряда патологий беременности. Механизмы ее регуляции описаны недостаточно.

Цель работы. Оценить влияние клеток трофобласта на цитотоксический потенциал НК-клеток

Материал и методы. В исследовании использовали НК-клетки линии NK-92 (ATCC, США) и клетки трофобласта линии JEG-3 (ATCC, США). Указанные клеточные линии воспроизводят характерные морфологические, фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток и клеток инвазивного трофобласта I триместра беременности соответственно. Для оценки цитотоксической активности НК-клеток в отношении клеток трофобласта последние обрабатывали раствором CFSE (Sigma-Aldrich, США), затем вносили в лунки круглодонного 96-луночного планшета НК-клетки. В полученную смесь добавляли индуктор. После инкубации клетки обрабатывали раствором Propidium iodide (PI) (Sigma-Aldrich, США) и моноклональными антителами: CD45, CD178 (FasL), CD107a, CD253 (TRAIL), CD262 (TRAIL-R2) (BD, США). Анализ экспрессии поверхностных рецепторов проводили с помощью проточного цитометра FACSCantoII (BD, США).

Результаты. При соотношении эффектор-мишень 10:1 цитотоксический эффект НК-клеток был выше, чем при 5:1 ($p < 0,05$). Цитотоксическая активность клеток линии NK-92 в отношении клеток линии JEG-3 была выше в присутствии цитокинов: IL-1 β ($p < 0,01$), IL-6 ($p < 0,01$), IFN γ ($p < 0,01$), IL-8 ($p < 0,05$) и ниже в присутствии PLGF ($p < 0,05$), чем без цитокинов. В присутствии секреторных продуктов плацент (СПП) I триместра цитотоксическая активность клеток линии NK-92 была выше по сравнению с таковой при культивировании НК-клеток и клеток трофобласта без добавления индукторов ($p < 0,001$). В присутствии клеток трофобласта средняя интенсивность флуоресценции (MFI) НК-клеток менялась следующим образом: FasL увеличивалась ($p < 0,01$), CD107a уменьшалась ($p < 0,05$), TRAIL-R2 уменьшалась ($p < 0,001$) по сравнению со спонтанной экспрессией. В присутствии клеток трофобласта относительное количество НК-клеток (%), несущих данный

рецептор, менялось следующим образом: FasL увеличивалось ($p < 0,01$), CD107a ($p < 0,05$) и TRAIL-R2 ($p < 0,001$) уменьшалось по сравнению со спонтанным уровнем.

Выводы. Цитотоксический потенциал НК-клеток в отношении клеток трофобласта изменяется в присутствии индукторов. СПП I триместра усиливают цитотоксический потенциал НК-клеток в отношении клеток трофобласта, что можно объяснить реализацией сдерживающей функции НК-клеток. Различие в действии СПП может быть объяснено их составом. Цитокины зоны маточно-плацентарного контакта могут как усиливать, так и снижать цитотоксический потенциал НК-клеток в отношении трофобласта, который сам меняет фенотип НК-клеток. У них усиливается экспрессия молекулы FasL, ответственная за индукцию апоптоза у клеток мишеней. Экспрессия CD107a – маркера цитотоксической активности с использованием перфорин-гранзимового механизма, как и экспрессия TRAIL-R2 – рецептора к белку TRAIL, снижалась.

Работа поддержана: грантом РФФИ (20-015-00014), грантом для аспирантов (20-315-90003), НИОКТР (АААА-А19-119021290116-1), (АААА-А20-120041390033-4).

Балботкина Е.В.

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА ОСМОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

(Научный руководитель – к.м.н. Кутина А.В.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Гормоны желудочно-кишечного тракта, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и ко-секретирующиеся с ним глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2) и оксинтомодулин (ОКМ), а также глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) участвуют в регуляции углеводного обмена, стимулируя секрецию инсулина (ГПП-1, ОКМ и ГИП) и усиливая всасывание глюкозы в кишечнике (ГПП-2). Известно, что у животных ГПП-1 секретируется в ответ на поступление воды в желудок и вовлечен в регуляцию водно-солевого обмена, данных о роли остальных пептидов в литературе не представлено.

Цель. При гипергидратации можно было ожидать изменение секреции регуляторных пептидов, сходных с ГПП-1 по своему происхождению и/или влиянию на углеводный обмен, и наличие их эффектов на осморегуляцию. Цель исследования – оценка значения регуляторных пептидов, ГПП-1, ГПП-2, ОКМ и ГИП, для осморегуляции.

Материал и методы. Опыты выполнены на самках крыс линии Вистар массой тела (м.т.) от 166 до 263 г. ГПП-1, ГПП-2, ОКМ и ГИП (0,15 нмоль/100 г м.т.) или их растворитель (0,9 % раствор NaCl) вводили внутривентриально (100 мкл/100 г м.т.). Для защиты от инактивации пептиды вводили на фоне предварительной (за 30 мин) внутривентриальной инъекции ингибитора дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптина (0,1 мг/100 г м.т.). Оценка влияния пептидов на осморегуляцию осуществлялась на фоне обычного состояния водно-солевого баланса и после водной нагрузки (2 мл воды/100 г м.т. через зонд в желудок). Контролем служили животные без введения пептидов. Пробы мочи собирали в течение 2 ч. Концентрацию

пептидов в плазме и креатинина в сыворотке крови определяли через 5 мин после водной нагрузки или введения глюкозы $per os$ (0,3 мл 50 % раствора/100 г м.т.). Контролем служили интактные животные. В пробах мочи и крови измеряли осмоляемость, концентрацию натрия и креатинина. Концентрацию гормонов в плазме крови определяли иммуноферментным анализом. Параметры деятельности почек рассчитывали на 100 г м.т. за 1 ч и представляли как $M \pm m$. Статистические различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В ответ на пероральное поступление раствора глюкозы возросла концентрация в плазме крови ГПП-1 (на 76 ± 24 пг/мл), ОКМ (на 148 ± 42 пг/мл) и ГИП (на 80 ± 30 пг/мл), но не ГПП-2. После водной нагрузки увеличился уровень только ГПП-1 (на 162 ± 39 пг/мл). В обычных условиях водно-солевого баланса введение ГПП-1 увеличило диурез в 6,7 раз за счет роста экскреции осмотически активных веществ с $0,60 \pm 0,03$ до $1,50 \pm 0,16$ мОсмоль. ГПП-2 не повлиял на диурез и снизил экскрецию осмотически активных веществ до $0,47 \pm 0,03$ мОсмоль. ОКМ и ГИП эффекта не оказали. При гипергидратации ГПП-1 способствовал росту диуреза в 2 раза за счет увеличения экскреции осмотически активных веществ с $0,70 \pm 0,04$ до $1,85 \pm 0,10$ мОсмоль. У ГИП и ГПП-2 выявлен антидиуретический эффект: они уменьшили водный диурез с $1,23 \pm 0,08$ до $0,95 \pm 0,08$ и $0,84 \pm 0,12$ мл соответственно. ОКМ эффекта не оказал. Оценка показателей осморегулирующей функции почек в динамике показала, что ГПП-1 значительно ускорил, ГПП-2 и ГИП замедлили, а ОКМ не повлиял на экскрецию осмотически свободной воды. Ни один из регуляторных пептидов не влиял на скорость клубочковой фильтрации.

Выводы. В ходе исследования выявлено, что среди изученных регуляторных пептидов желудочно-кишечного тракта в процесс осморегуляции специфически вовлечен лишь ГПП-1. Он не только секретируется в ответ на водную нагрузку, но и способствует ускорению ее выведения почками. В отличие от участия в регуляции углеводного обмена, родственные ГПП-1 по происхождению и функции пептиды, ГПП-2, ГИП и ОКМ, не вовлечены в поддержание водно-солевого гомеостаза, их секреция в ответ на поступление избытка воды не выявлена.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН.

Баранова Е.В.

**ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЛИЯНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЦИТОКИНОВ (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) НА ПОКАЗАТЕЛИ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ НАРКОТИЗИРОВАННЫХ КРЫС**

(Научный руководитель – д.б.н. Александрова Н.П.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Антигенное и бактериальное воздействие сопровождается повышением уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (ИЛ-1), которому отводится ключевая роль в запуске защитных процессов в ответ на инфекционное начало. Участие ИЛ-1 в патологическом процессе происходит в сложном взаимодействии с другими провоспалительными цитокинами, в том числе с ФНО- α и ИЛ-6. Однако влияние дискретного повышения экзогенного уровня ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 на кардиореспираторную систему остается невыясненным.

Цель. Сравнительная оценка степени влияния ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6 на показатели внешнего дыхания и центральной гемодинамики.

Материал и методы. Исследование проведено на 32 наркотизированных (уретан, 1000 мг/кг), трахеостомированных лабораторных крысах Wistar, массой 250-300 г, составивших 4 группы: I – контрольная группа – NaCl (1 мл), II – ИЛ-1 β (0,5 мкг /300 г), III – ФНО- α (10 мкг/300 г), IV – ИЛ-6 (10 мкг/300 г). Все исследуемые препараты вводились внутривенно. В ходе эксперимента регистрировали: дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂ %), среднее артериальное давление (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) до и после введения ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6.

Результаты. Наиболее выраженные изменения показателей внешнего дыхания были вызваны ИЛ-1 β , о чем свидетельствует увеличение МОД на 189 \pm 47 % ($p < 0,05$) за счет возрастания ДО на 156 \pm 34 % ($p < 0,05$). В то время как ИЛ-6 и ФНО- α не вызывали статистически значимых сдвигов параметров дыхания. ИЛ-1 β снижал САД до 62 \pm 4 мм рт. ст., т.е. на 38 % по сравнению с контролем. В остальных экспериментальных группах САД не изменялось и соответствовало исходным значениям. SpO₂ % снижалось при введении ИЛ-1 β – на 15 \pm 4 % ($p > 0,05$), а у крыс с введением ИЛ-6 и ФНО- α сатурация снижалась в меньшей степени.

Выводы. Проведенные эксперименты показали, что ИЛ-1 β вызывает наиболее выраженные сдвиги исследуемых параметров. Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что ИЛ-1 β будет оказывать преобладающее влияние на показатели кардиореспираторной системы при развитии инфекционного процесса.

Белая Л.А., Мельник С.Н.
**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ
У БЕЛОРУССКИХ И ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

Гомельский государственный медицинский университет
Гомель, Республика Беларусь

Введение. Проблема тревожности является особенно острой для студентов медицинских университетов. В процессе обучения студенты постоянно испытывают эмоциональные, интеллектуальные, информационные нагрузки. Высокий уровень тревожности может отражать неблагополучие студента, отрицательно влиять на его здоровье, успешность в учебной деятельности и самореализацию.

Цель. Сравнить показатели личностной тревожности у белорусских и иностранных студентов, обучающихся в медицинском вузе.

Материал и методы. Обследование проводили на базе УО «Гомельский государственный медицинский университет». Было обследовано 60 студентов: 30 белорусских студентов (15 девушек и 15 юношей) и 30 студентов из Туркменистана, Йемена и Ливана (15 девушек и 15 юношей). Для определения уровня тревожности использовали интегративный тест тревожности. Исследование проводили с помощью компьютерного комплекса «НС Психостест» (РФ).

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» 7.0. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате исследования установлено, что показатель эмоционального компонента личностного (ЭКЛ) у иностранных девушек был средним ($108,80 \pm 55,34$ балла), в то время как у белорусских сверстниц он был высоким ($158,66 \pm 45,00$ балла), полученные различия статистически значимы ($p < 0,01$). Юноши исследуемых групп характеризовались средним показателем ЭКЛ, который у иностранных юношей равнялся $125,13 \pm 75,99$ балла, а у белорусских молодых людей – $120,20 \pm 48,57$ балла. Данные различия статистически незначимы. При сравнении данного показателя у юношей и девушек наблюдалось значимо высокий ЭКЛ у белорусских студенток по сравнению с отечественными студентами ($p = 0,03$), в то время как у иностранных студентов значимых различий не выявлено.

Анализируя показатели фобического компонента личностного (ФКЛ) отмечено, что студенты всех исследуемых групп имели среднее значение данного показателя, который, соответственно, составил у иностранных девушек – $38,33 \pm 52,35$ балла, у белорусских девушек – $86,40 \pm 55,32$ балла, у иностранных юношей – $77,80 \pm 84,51$ балла и у белорусских юношей – $76,40 \pm 61,37$ балла. Однако, при сравнении ФКЛ между группами, выявлено, что данный показатель был значимо ниже у иностранных студенток по сравнению с белорусскими сверстницами ($p = 0,02$).

При анализе показателей тревожной оценки перспективы личностной (ТОПЛ) выявлено, что у белорусских студенток данный показатель был высоким и равнялся $162,66 \pm 42,82$ балла. У студентов других исследуемых групп показатель ТОПЛ был средним, значимо отличался по сравнению с белорусскими девушками ($p < 0,01$) и составил у иностранных девушек $102,13 \pm 54,60$ балла, у зарубежных юношей $116,00 \pm 82,29$ балла и у белорусских молодых людей $114,86 \pm 46,39$ балла.

Выводы. Установлено, что у белорусских девушек наблюдались значимо самые высокие уровни эмоционального компонента личностного, фобического компонента личностного, а также тревожной оценки перспективы личностной ($p < 0,05$) по сравнению со студентами других исследуемых групп. Вследствие более высокого уровня личностной тревожности у белорусских студенток выше вероятность развития перехода к невротическим состояниям и психосоматическим заболеваниям. Поэтому считаем необходимым рекомендовать периодическое анкетирование студентов для определения уровней тревожности.

Берг В.Ю., Лисин Р.В., Кочурова А.М., Щепкин Д.В.

ВЛИЯНИЕ ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛА НА СОКРАЩЕНИЕ МИОКАРДА КРЫС ПРИ ЛЕГОЧНО-СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(Научные руководители – к.б.н. Копылова Г.В., д.б.н. Проценко Ю.Л.)

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Сердечная недостаточность (СН), являющаяся одной из основных причин смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциирована со снижением сократимости миокарда. Для поддержания сократимости синтезирован омекамтив мекарбил (ОМ) – активатор сердечного миозина. ОМ продлевает актин-

миозиновое взаимодействие и увеличивает продолжительность систолического выброса и его объем.

Цель. Исследовать влияние ОМ на связь сила–скорость препаратов миокарда при СН.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на самцах крыс Wistar согласно Директиве 2010/63/EU и одобрены Этическим комитетом ИИФ УрО РАН.

Миозин и нативные тонкие нити экстрагированы из правого желудочка сердца здоровых крыс, сердечный актин – из миокарда свиньи. Влияние ОМ на актин-миозиновое взаимодействие исследовано в *in vitro* подвижной системе (ИПС).

Использована модель монокроталин-индуцированной СН правого желудочка крыс (Balakin et al., 2018). Трабекула правого желудочка, перфузируемая раствором Кребса–Хенселейта, возбуждалась 2 Гц электрическими импульсами, и её механическая активность регистрировалась при 35 °С в изометрическом и физиологических режимах нагрузок. Проанализирована связь сила–скорость без ОМ и после 20 мин инкубации с 0,2 мкМ и 1 мкМ ОМ.

Для оценки статистической значимости внутри групп (контроль и СН) использован критерий Уилкоксона, межгрупповых различий – U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. ОМ дозозависимо уменьшал скорость скольжения актина и нативных тонких нитей по миозину в ИПС. Для того, чтобы в два раза уменьшить скорость актина требовалось 0,094±0,008 мкМ ОМ, а нативных тонких нитей – 0,063±0,007 мкМ ОМ. Эта концентрация ОМ для актина в 1,5 раза меньше полученной с миозином левого желудочка свиньи (Shcherkin et al., 2020). В концентрации 0,05 мкМ ОМ увеличивал силогенерирующую способность сердечного миозина на 20 %.

Скорости укорочения трабекул здоровых крыс были выше, чем трабекул крыс с СН в диапазоне нагрузок 0,05-0,85 F₀, где F₀ – изометрическая сила. Уменьшение скорости укорочения при СН объясняется увеличением экспрессии медленной изоформы тяжелых цепей миозина. В контрольной группе ОМ дозозависимо снижал скорость укорочения трабекул при всех нагрузках. У крыс с СН 0,2 мкМ ОМ не влияло на зависимость сила–скорость, а 1 мкМ ОМ замедлял скорость укорочения. При 0,2 мкМ ОМ различия в скорости укорочения трабекул здоровых крыс и крыс с СН обнаружены при низких нагрузках. При 1 мкМ ОМ скорости укорочения трабекул здоровых крыс и крыс с СН не отличались, так как в контрольной группе при добавлении ОМ скорость укорочения снизилась в большей степени.

При СН снижалась величина работы (P) при большинстве нагрузок. ОМ в концентрации 0,2 мкМ увеличивал P в диапазоне нагрузок от 0,1 до 0,5 F₀, а 1 мкМ ОМ уменьшал P при всех нагрузках.

Выводы. Чувствительность сердечного миозина к ОМ зависит от аминокислотных замен, определяющих не только свойства изоформ миозина, но и видовые различия одной и той же изоформы. В физиологической концентрации (0,2 мкМ) ОМ компенсирует снижение сократимости миокарда крыс при СН.

Исследование выполнено на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН, поддержано грантами РФФИ №18-015-00252 и РФФИ Урал № 20-44-660003.

Березина Д.И.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНИНДУЦИРОВАННОГО СТРЕССА НА КОАГУЛОГРАММУ ТИЛАПИИ

(Научный руководитель – к.б.н. Фомина Л.Л.)

Вологодская государственная молочнохозяйственная академия им. Н.В. Верещагина
Вологда, Российская Федерация

Введение. Исследование стресса у некоторых млекопитающих показывает, что под влиянием стресс-факторов происходит усиление коагуляционной активности крови. У стрессированных рыб также отмечается активация всех звеньев гемостаза, однако большинство исследователей связывают гиперкоагуляцию с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена. Происходит это под влиянием эндогенных стресс-гормонов в результате действия естественных стресс-факторов. В практике синтетические кортикостероиды используются для изучения иммунного статуса рыб в условиях стресса, однако коагулологические исследования такого типа ранее не проводились.

Цель. Выявить функциональное состояние плазменного звена системы гемостаза тилапии и оценить его изменения при модуляции острого и хронического стресса кортикостероидными гормонами.

Материал и методы. Работа выполнена в центре развития аквакультуры «АкваБиоЦентр» Вологодской ГМХА. Эксперимент проводили на 30 тилапиях (*O. niloticus*), разделенных на три группы. Первая экспериментальная группа – рыбы с имитацией острого стресса путем парентерального введения дексаметазон-фосфата на особь, вторая – рыбы с имитацией хронического стресса путем инъекции суспензии бетаметазона на особь и контрольная группа – интактные животные. Перед забором крови рыб анестезировали при помощи добавления в воду гвоздичного масла с последующей выдержкой в ней. Забор крови проводили шприцем из хвостовой артерии в стеклянные пробирки с цитратом натрия. Взятие крови у животных, участвующих в эксперименте, проводилось сразу же после акклиматизации, и далее через 7 и 21 день после инъекции препаратов. Для оценки состояния плазменно-коагуляционного гемостаза определяли следующие показатели: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), количественный анализ фибриногена. Антикоагуляционную активность в плазме измеряли с помощью обнаружения антитромбина III.

Результаты. Степень активации факторов свертывания по внешнему пути (АЧТВ) у второй группы сокращалась с течением дней эксперимента, тогда как первая и контрольная группы имели тенденцию к ее удлинению. ПВ, характеризующее внешний путь свертывания, имело схожую динамику изменений у контрольной и первой групп: пикообразное повышение в середине и спад к концу ниже первоначальных значений, тогда как у второй группы ПВ резко снизилось к последнему дню. Количественная характеристика фибриногена, вместе с ТВ, характеризуют третью фазу свертывания крови. Уровень фибриногена в плазме крови у животных всех групп изменялся однонаправленно: спад концентрации в середине эксперимента и восстановление первоначальных значений к концу. При этом у второй группы животных спад более выражен, чем у других. Схожую динамику изменений у исследованных групп получили и при анализе ТВ, причем полу-

ченые кривые изменений синхронны. Также, хотя по данным источников у гидробионтов обнаруживается не антитромбин III, а антитромбиноподобный фактор, нам удалось зафиксировать и проанализировать его концентрацию. Уровень этого противосвертывающего фактора выше, чем у млекопитающих, и изменялся в ходе эксперимента у всех групп незначительно.

Выводы. Вторая экспериментальная группа рыб реагировала на имитацию хронического стресса активацией механизмов коагуляции, о чем свидетельствует укорочение АЧТВ, ПВ и более активное снижение уровня фибриногена. Результаты контрольной группы, не подвергавшихся гормональным обработкам, а также группы с имитацией острого стресса изменялись однонаправленно, а кривые изменений были схожи. Можно заключить, что механизмы коагуляции играют непосредственную роль в адаптации организмов к стрессовым условиям среды уже в раннем филогенезе позвоночных животных, а длительный стресс является наиболее губительным.

Бикметова А.М.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ НА РАБОТУ СЕРДЦА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

(Научный руководитель – к.б.н., Соловьева Ю.Б.)

Башкирский государственный медицинский университет
Уфа, Российская Федерация

Введение. Полихлорированные бифенилы (ПХБ) – устойчивые поллютанты окружающей среды. Данные соединения подавляют иммунитет, ведут к формированию рака, вызывают поражения печени, почек, нервной системы. Актуальность исследования заключается в связи воздействия ПХБ и повышенного риска развития variability сердечного ритма, в свою очередь являющегося серьезным предиктором сердечно-сосудистых катастроф.

Цель. Выявление закономерностей влияния малых доз ПХБ (1/40 ЛД₅₀) на организм подопытных крыс, течение и развитие патологического процесса в восстановительный период.

Материал и методы. Исследование проводили на 15 самцах белых крыс массой 100-150 г. Животным ранее вводили смесь «совол» в дозе 1/40 ЛД₅₀ на подсолнечном масле. Для исследования ритмов сердца применяли метод электрокардиографии (ЭКГ). Велась запись программой «Полиспектр 12» каждые семь дней в утреннее и вечернее время три месяца. Крысам смачивали лапы раствором натрия хлорида 3%-го для повышения электропроводимости, помещали на брусок с электродами. Запись велась 30 секунд. При анализе данных во втором стандартном отведении (разность потенциалов правой передней лапы и левой задней лапы) шёл расчёт среднего значения интервала R-R и отклонения от нормы для выявления аритмий.

Результаты. Биомеханизм воздействия ПХБ на работу сердца вносит изменения всех путей нормализации функционирования сердца. В первой половине эксперимента нарушения наблюдались у большинства (на первой неделе у 60 % животных, на второй у 80 %), впоследствии встречаемость появления аритмий уменьшалась (на третьей неделе у 20 % животных, на четвертой неделе у 40 %).

Подробный разбор выявил, что введение в дозе 1/40 ЛД₅₀ вызывало усиление частоты колебаний средних показателей интервалов как утром, так и вечером. Эта доза оказывает сильное воздействие на показатели работы сердца (асимметрия, эксцесс, SDNN). Анализ SDDN в утренние часы показал изменения в восстановительном периоде на 29-й, 33-й, 43-й и 59-й дни эксперимента. Анализ SDDN в вечернее время показал изменения на 36-й, 45-й, 59-й дни. Проведённое исследование говорит, что интоксикация разными дозами ПХБ приводит к изменению вегетативного тонуса. Наиболее часто встречающимися видами аритмий у крыс были экстрасистолия и синусовая аритмия. Значимые изменения в работе сердца крыс были в первую неделю восстановительного периода. В течение этого периода у подопытных наблюдалось увеличение R-R интервалов, свидетельствующее о падении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группе экспериментальных крыс по сравнению с контрольными. Нам удалось зафиксировать спад роли парасимпатической нервной системы в регуляции сердечного ритма под действием смеси в доле 1/40 ЛД₅₀, исходя из снижения уровня стандартного отклонения утром и вечером среди экспериментальных животных.

Выводы. У экспериментальных крыс, ранее получавших хлорорганические соединения в малых дозах, отмечались изменения ЧСС, появление аритмий (экстрасистолия, синусовая аритмия). Возмещение нарушений в работе сердца, возникших в результате действия ПХБ, занимает несколько недель. Исходя из полученных нами данных следует, что малые дозы хлорзамещающих производных бифенилов способны длительно вызывать нарушения в работе сердца, даже после прекращения поступления этих веществ в организм.

Бойков С.И., Сибаров Д.А., Карелина Т.В.
**ИЗУЧЕНИЕ РЕДОКС-ЭФФЕКТОВ ГОМОЦИСТЕИНА
НА NMDA-РЕЦЕПТОРЫ**

(Научный руководитель – д.б.н. Антонов С.М.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Патологическое накопление гомоцистеина (НСУ) в плазме крови человека, известное как гипергомоцистеинемия (ГГЦ), обостряет нейродегенеративные заболевания, поскольку в головном мозге эта аминокислота действует как агонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDAR). Важным аспектом патологического действия НСУ является гомоцистеинелирование белков, связанное с редокс-эффектами тиоловой группы молекулы НСУ. НСУ сочетает в себе различные фармакологические свойства как агониста NMDAR, так и тиолового восстанавливающего агента. Несмотря на то, что активация NMDAR с помощью НСУ хорошо известна, было неясно, вносит ли редокс-модуляция вклад в его действие.

Цель. Изучение действия НСУ как агониста NMDAR и получение зависимостей активации NMDAR от концентрации НСУ после воздействия дитиотреитолом (DTT) на нейроны коры в первичной культуре ткани.

Материал и методы. Эксперименты были выполнены на первичной культуре нейронов коры головного мозга крыс линии Вистар. Клетки развивались *in vitro* 10-14 суток. Культуру приготавливали из эмбрионов на 16-17 день пренатального

развития и выращивали на покровных стеклах, покрытых поли-D-лизином. Электрофизиологические эксперименты с измерением токов NMDAR проводили методом пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка».

Отслеживание динамики изменения свободного внутриклеточного кальция проводили с помощью флуоресцентного кальций-чувствительного индикатора Fluo-8 AM (5 мкМ). Флуоресцентный зонд, позволяющий получить относительные значения концентрации кальция в микромолярном диапазоне, загружали в нейроны. Покровные стекла переносили в перфузионную камеру. Флуоресценцию клеток (длина волны возбуждения 488 нм, длина волны эмиссии 530 нм) измеряли на инвертированном сканирующем конфокальном микроскопе Leica TCS SP5 MP.

Результаты. Мы изучили эффекты реагента дитиотреитола (DTT), разрывающего дисульфидные связи, на токи и кальциевые ответы, активируемые НСУ, в нативных и рекомбинантных дигетеромерных NMDAR заданного субъединичного состава (GluN1/2A, GluN1/2B и GluN1/2C). В широком диапазоне концентраций гомоцистеина 1-800 мкМ [НСУ] зависимость «доза–эффект» для рекомбинантных NMDAR выявлена двухфазность. Компонент с высоким сродством, полученный между 1 и 100 мкМ [НСУ], соответствующий активации NMDAR, не подвергался влиянию 1 mM DTT. Фаза с низким сродством, наблюдаемая при [НСУ] выше 200 мкМ, вероятно, возникла в результате тиол-зависимой редокс-модуляции NMDAR. Разрушение дисульфидных связей NMDAR как при помощи DTT, так и самим НСУ уменьшало токи GluN1/2A, активируемые НСУ. Напротив, вызванные НСУ токи GluN1/2B при разрыве дисульфидных связей потенцировались из-за значительного ослабления десенситизации GluN1/2B рецепторов. Фактически, расщепление дисульфидных связей NMDAR в нейронах обращает индуцированное НСУ накопление ионов кальция, делая его зависимым от GluN2B-, а не от GluN2A-содержащих NMDAR.

Выводы. Окислительно-восстановительный статус NMDAR может определять вклад рецепторов, содержащих субъединицы GluN2A и GluN2B, в нейротоксичность, вызванную НСУ, что является неожиданным выводом. Это наблюдение может дать некоторые подсказки относительно того, почему лечение восстанавливающими реагентами, такими как сероводород, спасает клетки нейробластомы, экспрессирующие NMDAR, нейроны и предотвращает поведенческие изменения при ГГЦ. Полученные данные указывают на значительный вклад редокс-эффектов, производимых тиоловой группой НСУ, в нейротоксические процессы при ГГЦ, в частности, при тяжелой ГГЦ.

Бочарин И.В.^{1,2}, Тумаев В.А.²

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ ОБУЧЕНИЯ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Мартусевич А.К.)

¹Приволжский исследовательский медицинский университет

²Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия

Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. Объективная оценка и интерпретация критериев функционального состояния организма представляют собой одно из необходимых условий научного подхода к управлению тренировочным процессом, процессом управления здоровьем и планированием двигательной активности студенческой молодежи разных возрастных периодов. Особенно важно постоянно контролировать функциональное состояние данного контингента лиц на различных этапах подготовки. Следовательно, анализ гемодинамических показателей является важным критерием для оценки состояния сердечно-сосудистой системы студентов, их адаптационного потенциала для оценки состояния организма при воздействии различных внешних факторов.

Цель. Оценить состояние гемодинамики студентов медицинского университета различного профиля обучения.

Материал и методы. В исследовании приняли участие студенты Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ) 2 курса в возрасте 18-19 лет: 49 человек лечебного и 47 человек педиатрического факультетов. Исследование проводилось в середине учебного дня, в состоянии физиологического покоя в полном соответствии со стандартными правилами процедуры снятия электрокардиограммы (ЭКГ). Для регистрации ЭКГ и анализа гемодинамических показателей, в том числе характеризующих вариабельность сердечного ритма, применяли систему спортивного тестирования «Medical Soft» (вариант «MS FIT Pro», Россия) Для мониторинга использовали стандартные гемодинамические параметры (уровень артериального давления, частота пульса, ударный объем, сердечный выброс и др.), статистические и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, а также интегральный критерий состояния микроциркуляции. Анализ данных производили в соответствии с возрастными нормативами, сформированными разработчиками оборудования на основании возрастных нормативов.

Статистическую обработку результатов производили с применением алгоритмов вариационной статистики с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.1 for Windows.

Результаты. Анализ гемодинамических показателей позволил сформировать комплексное представление о состоянии сердечно-сосудистой системы студентов различных направлений подготовки (лечебное дело и педиатрия). Установлено, что по уровню артериального давления студенты обеих групп не выходят за границу возрастного норматива, о чем может говорить средние показатели систолического АД для студентов лечебного факультета – $122,08 \pm 2,94$ мм рт. ст., для педиатрического – $121,24 \pm 2,94$ мм рт. ст., в также диастолического АД – $77,82 \pm 2,91$ мм рт. ст. и $79,04 \pm 2,91$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). В то же время показатель частоты

сердечных сокращений у студентов лечебного факультета находится на верхней границе физиологического диапазона, составляя $88,14 \pm 2,72$ уд/мин, что может свидетельствовать о тенденции к умеренной тахикардии. У студентов педиатрического факультета данный параметр также приближается к верхней границе возрастного норматива, но его значение чуть ниже – $86,26 \pm 2,72$ уд/мин. Показатели, характеризующие насосную функцию сердца (ударный объем, сердечный выброс), находятся в пределах возрастного норматива у обеих групп испытуемых. Оценка параметра pNN50, характеризующего вариабельность сердечного ритма и выходящего за верхнюю границу норматива, показала относительную нестабильность гемодинамического обеспечения – $37,54 \pm 1,07$ % и $36,22 \pm 1,07$ ($p < 0,05$), что является повышенным риском аритмогенности. В то же время уровень индекса вегетативного равновесия (LF/HF), рассчитываемый на основании спектрального анализа кардио ритма, находится в возрастном диапазоне, соответствующем нормотонии, что является положительным фактором в комплексном аппаратном обследовании.

Выводы. По итогам аппаратного обследования испытуемых наблюдается наличие неплохих адаптивных резервов, однако наблюдается некоторое напряжение регуляторных систем вследствие повышенного уровня частоты сердечных сокращений, свидетельствующего о тенденции к умеренной тахикардии, а также высокий уровень показателя pNN50, что характеризует ритм как высоковариабельный с наличием аритмогенных событий.

Бурмакина М.А., Трофимова Н.А.

**ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ NO-СИСТЕМЫ
НА СЕРТОНИНОВУЮ ТРАНСМИССИЮ В МЕДИАЛЬНОЙ
ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ ПРИ ВЫРАБОТКЕ И ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ
УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕАКЦИИ СТРАХА**

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Саульская Н.Б.)

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Медиальная префронтальная кора (мПК) является одной из структур внутримозговой системы страха, и её активность находится под контролем нескольких нейромодуляторных систем. Согласно данным, полученным в нашей лаборатории, две из них – серотонинергическая и нитрергическая – активируются во время выработки условнорефлекторной реакции страха (УРС) и участвуют в формировании генерализованного страха. В настоящее время в литературе нет данных о вкладе взаимодействия этих двух систем в мПК в регуляцию генерализации страха.

Цель. Исследование эффектов, оказываемых введением NO-донора в мПК, на активность серотониновой системы этой области во время выработки УРС, а также на её формирование и генерализацию.

Материал и методы. Работа выполнена на крысах-самцах линии Спрег-Доули методом прижизненного внутримозгового микродиализа. Животным в мПК имплантировали диализные канюли. На следующий день начинали перфузию мПК искусственной спинномозговой жидкостью (ИСМЖ) и собирали 5 фоновых порций диализата. Затем животных делили на две группы. У крыс группы «Без введения»

(n=10) вырабатывали УРС: сочетали звуковой условный сигнал (CS+) и неизбежное болевое раздражение, а затем предъявляли дифференцировочный сигнал CS- без болевого раздражения. Крысам группы «DEA NONO» (n=9) после сбора фоновых порций диализата в ИСМЖ для перфузии мПК добавляли донор NO – диметиламин моноат (DEA NONO, 1мМ, «Sigma», США), собирали 3 порции диализата, а затем вырабатывали УРС, как описано выше. На следующий день животных обеих групп тестировали на проявления генерализованного и условнорефлекторного страха, предъявляя сначала безопасный CS-, а затем потенциально опасный CS+. Диализат собирали в течение всего периода экспериментов и анализировали на изменение уровня внеклеточного серотонина методом ВЭЖХ.

Результаты. В соответствии с прежними данными лаборатории было продемонстрировано, что выработка УРС у животных группы «Без введения» сопровождается ростом уровня внеклеточного серотонина в мПК относительно собственного фонового уровня (максимум – 129 ± 5 %). Введение в мПК DEA NONO вызывает первоначальный подъем (136 ± 10 %) уровня внеклеточного серотонина в мПК с последующим снижением этого показателя. При этом выработка УРС у животных группы «DEA NONO» не сопровождается значимыми изменениями уровня внеклеточного серотонина мПК. Тестирование животных через сутки после выработки УРС показало, что крысы группы «DEA NONO» характеризуются меньшим замиранием на безопасный CS- по сравнению с крысами группы «Без введения», но не отличаются от последних по замиранию на потенциально опасный CS+.

Выводы. Данные свидетельствуют, что введение в мПК донора NO, во-первых, предотвращает вызываемую выработкой УРС активацию серотониновой системы мПК, во-вторых, селективно уменьшает через сутки проявления генерализованного страха.

Бутова К.А.¹, Мячина Т.А.¹, Борисова В.А.²

ОЦЕНКА СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРДСЕРДИЙ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРДСЕРДИЙ ВЕГЕТАТИВНОГО ГЕНЕЗА

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

¹Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

²Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина
Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) вегетативного генеза – распространенное нарушение сердечного ритма, характеризующееся нескоординированной электрической активацией предсердных камер, что приводит к дезорганизованному сокращению предсердий и, как следствие, к неэффективному наполнению желудочков и развитию сердечной недостаточности. Разработка эффективных стратегий коррекции ФП сопряжена с трудностями, связанными с отсутствием данных по изменению механической активности левого и правого отделов сердца, которые имеют структурно-функциональные различия.

Цель. Оценить сократительную функцию одиночных кардиомиоцитов левого (ЛП) и правого предсердий (ПП) в норме и при пароксизмальной форме ФП вегетативного генеза.

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на самцах крыс линии Wistar возрастом 8-10 недель в соответствии с принципами, изложенными в Директиве 2010/63/EU. Пароксизмальная форма ФП инициировалась посредством внутривенного введения раствора ацетилхолин- CaCl_2 (60 $\mu\text{g}/\text{мл}$ ацетилхолин, 10 $\text{mg}/\text{мл}$ CaCl_2) в дозировке 1 $\text{мл}/\text{кг}$ в течение 7 дней. До и после введения раствора у животных производилась регистрация ЭКГ. К дальнейшим манипуляциям допускались животные, для которых было отмечено присутствие устойчивых f-волн и нерегулярных R-R интервалов.

Изоляция одиночных кардиомиоцитов была реализована посредством авторской методики, основанной на комбинации техник ретроградной перфузии изолированного сердца по Лангендорфу и метода инъекций раствором коллагенлитических ферментов в предсердные камеры (Butova et al., 2020). Регистрация параметров саркомерной динамики в механически ненагруженном режиме сокращения и силы кардиомиоцитов в механически нагруженном режиме сокращения выполнялась при помощи аппаратно-программного комплекса (IonOptix, США). Параметры укорочений саркомеров вычисляли по изменению профиля интенсивности, формирующегося на основе поперечнополосатой исчерченности кардиомиоцита. Измерение ауксотонической силы миоцитов выполнялось при помощи метода карбоновых волокон, в рамках которого сила рассчитывалась по изгибу волокон, прикрепленных к поверхности кардиомиоцита (Iribe et. al., 2014). Эксперименты были выполнены при температуре 25 °C и частоте электрической стимуляции 1 Гц.

Результаты. У интактных животных не было выявлено существенных различий в значениях конечно-диастолической длины (КДДС) и амплитуды укорочения механически ненагруженных саркомеров, однако время достижения пика (ВДП) и время 50 % расслабления (BP_{50}) саркомеров были достоверно меньше, а амплитуда ауксотонической силы миоцитов ПП – достоверно больше по сравнению с миоцитами ЛП. У крыс с ФП было выявлено статистически значимое увеличение КДДС для клеток ПП и уменьшение ВДП и BP_{50} для клеток ЛП по сравнению с интактной группой. Не было выявлено существенных различий в значениях амплитуды укорочения механически ненагруженных саркомеров между ФП и интактной группами, однако при ФП уменьшалась амплитуда ауксотонической силы кардиомиоцитов ПП. При увеличении частоты электрической стимуляции как для клеток ЛП, так и для клеток ПП при ФП отмечались альтернации сокращений, чередующихся с периодами нормальной механической активности клетки.

Выводы. ФП вегетативного генеза оказывает различное влияние на сократительную функцию ЛП и ПП. При пароксизмальной форме ФП в ЛП уменьшается время сокращения и расслабления укорочений саркомеров, в то время как в ПП уменьшается сила сокращений кардиомиоцитов.

Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН и поддержаны гос. темой ИИФ УрО РАН #АААА-А19-119070190064-4.

Власова А.А.

**ТУЧНОКЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ОРГАНОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ САМЦОВ КРЫС
НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА**

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Храмцова Ю.С.)

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН
Екатеринбург, Российская Федерация

Введения. В современном обществе намечается тенденция к увеличению возраста людей, собирающихся стать родителями. В связи с этим важно установить, какие процессы происходят в органах мужской репродуктивной системы на разных этапах онтогенеза, и за счет каких механизмов они регулируются. На сегодняшний день достаточно широко изучены дальноранговые механизмы регуляции, в то время как локальные механизмы известны не до конца. Современные исследования показывают, что на органы мужского репродуктивного тракта могут оказывать влияние не только нервная и эндокринная системы, но и микроокружение, главным регуляторным звеном которого являются тучные клетки (ТК).

Цель. Изучить морфофункциональные показатели тучных клеток в семенных пузырьках, семенниках и их придатках у крыс разного возраста.

Материал и методы. Работа выполнена на интактных крысах-самцах линии Wistar возрастом 3, 12 и 18 месяцев. Из семенников, семенных пузырьков и придатков готовили гистологические препараты, которые окрашивали толуидиновым-синим и альциановым синим-сафранином по стандартным методикам. На препаратах определяли число и зрелость ТК, средний гистохимический коэффициент (ГХК) и индекс дегрануляции (ИД).

Результаты. Анализ морфофункциональных показателей ТК выявил однородность тучноклеточных популяций в органах репродуктивной системы самцов крыс и показал одинаковый характер изменений в исследуемых органах. У молодых животных (3 мес.) семенники, семенные пузырьки и придатки содержат наименьшее число ТК ($5,07 \pm 1,40$; $17,04 \pm 6,70$; $3,60 \pm 1,31$ шт./ 1 мм^2 органа соответственно), которое увеличивается в последующие сроки. При этом ГХК также показывает минимальные значения в семенных пузырьках и придатках 3-месячных животных ($1,02 \pm 0,05$ и $1,36 \pm 0,20$ усл. ед. соответственно). У зрелых животных (12 мес.) изменения в семенниках схожи с изменениями в придатках – в этот период усиливается дегрануляция ТК и достигает порядка 20 % ($20,37 \pm 2,58$ % и $18,47 \pm 4,15$ % соответственно), что соответствует максимальным значениям ИД в этих органах. При этом у молодых и зрелых животных в исследуемых органах преобладает молодая популяция ТК. У старых животных (18 мес.) в семенниках, семенных пузырьках и придатках происходит снижение синтетической и функциональной активностей ТК с одновременным численным увеличением зрелой тучноклеточной популяции.

Выводы. Тучноклеточные популяции органов репродуктивной системы самцов крыс являются однородными, и изменение морфофункциональных показателей ТК в процессе онтогенеза происходит по общим закономерностям. С возрастом возрастает число ТК, снижаются их функциональная и синтетическая активности, а также увеличивается процент зрелой тучноклеточной популяции. Кроме того, прослеживаются аналогичные процессы функционирования ТК в семенниках и их

придатках, что может быть связано с непосредственным тесным контактом этих органов и наличием общей тучноклеточной популяции.

Ворвуль А.О.

**ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА GLY-HIS-LYS-VAL-GLU-PRO
НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАМЯТИ У КРЫС
В УСЛОВНОЙ РЕАКЦИИ АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ**

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

Курский государственный медицинский университет

Курск, Российская Федерация

Введение. Казоморфины – класс опиоидных белков, образующихся при протеолизе белков молока. Одним из наиболее хорошо изученных представителей казоморфинов является бычий β -казоморфин-7. Данный пептид оказывал положительное влияние на формирование памятного следа в тестах с положительным и отрицательным подкреплениями. Также выделен человеческий β -казоморфин-7 (чБКМ-7), однако в настоящее время его влияние на формирование памяти не изучено. На основе чБКМ-7 был синтезирован пептид Gly-His-Lys-Val-Glu-Pro (ГНКВЕР), у которого обнаружено положительное действие на формирование памяти в тестах с положительным подкреплением, однако не изучена активность в тестах с отрицательным подкреплением (например, условной реакции активного избегания (УРАИ)), что представляет собой интерес для изучения данного аспекта.

Цель. Изучить влияние пептида ГНКВЕР на формирование памяти в условной реакции активного избегания.

Материал и методы. Работа выполнена на 48 самцах крыс линии Wistar весом 350-450 г. Выработку УРАИ проводили с помощью установки Shuttle-box и программного обеспечения ShutAvoid (PanLab, Испания). ГНКВЕР вводился внутривентриально в концентрациях 0,5; 5,0; 50,0 мкг/кг в расчете 1 мл на 1 кг массы тела животного за 15 минут до проведения эксперимента, животным контрольной группы вводился эквивалентный объем физиологического раствора. Опыт проводился по следующей схеме: ознакомление с установкой (60 сек), условный раздражитель – звуковой сигнал частотой 700 Гц (10 сек), условный + безусловный (ток силой 0,4 А) раздражители (10 сек), межстимульный период – 30 сек, переход животного в другую камеру отключал оба стимула. Условной реакцией (избегание) считалась, когда животное переходило в другую камеру при действии только звукового сигнала. УРАИ у экспериментальных животных вырабатывали в течение 7 дней, раздражители предъявлялись 25 раз ежедневно. Обучившимися считались крысы, продемонстрировавшие 80 % и более избеганий. В ходе эксперимента учитывались такие показатели, как число обучившихся крыс, число реакций избегания и их латентный период.

Статистическую обработку полученных данных проводили в среде программных вычислений R. Сравнение показателей между экспериментальными и контрольной группами проводили с использованием точного критерия Фишера, критерия Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента с поправкой на множественное сравнение Бонферрони. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В ходе исследования установлено вариабельное формирование памяти у животных на 7-е сутки эксперимента.

Процентное отношение животных, у которых выработалась УРАИ в группе, которой вводился ГНКВЕР в дозе 50 мкг/кг, достоверно выше, чем в контрольной группе – 88,9 % против 37,5 % соответственно ($p=0,049$). Частота выработки УРАИ у животных в группах, которым вводился гексапептид в дозах 0,5 и 50 мкг/кг, и контрольной значимо не отличается ($p>0,05$). Статистически значимых различий в числе продемонстрированных животными реакций избегания между экспериментальными и контрольной группами не выявлено.

Установлено, что при введении ГНКВЕР в дозах 0,5 и 5,0 мкг/кг средний латентный период реакции избегания значимо не отличается от среднего латентного периода реакции избегания животных контрольной группы. Однако при повышении дозы исследуемого гексапептида до 50 мкг/кг происходит статистически достоверное сокращение латентного периода реакции избегания ($3,79\pm 1,01$ с против $5,33\pm 1,17$ с; $p=0,03$).

Выводы. Таким образом, производное бета-казоморфина-7 человека Gly-His-Lys-Val-Glu-Pro оказывает положительное действие на формирование памятного следа в дозе 50,0 мкг/кг.

Гавриченко А.В.¹, Климишин С.И.², Пасатецкая Н.А.^{2,3}

УЧАСТИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА В РЕГУЛЯЦИИ РОСТА ЭКСПЛАНТАТОВ ТКАНИ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

(Научный руководитель – д.б.н. Лопатина Е.В.)

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Ацетилхолин – классический медиатор в нервно-мышечном соединении. Он выделяется в синаптическую щель в квантовом виде и в виде «неквантовой утечки». В 1990-е годы в опытах на френико-диафрагмальном препарате крысы был обнаружен антиутомляющий эффект низкой концентрации ацетилхолина, сопоставимой с концентрацией неквантового. Дальнейшие исследования показали, что ацетилхолин вызывает гиперполяризацию в области постсинаптической мышечной мембраны. Вопрос о трофотропных свойствах низких концентраций ацетилхолина остается открытым.

Цель. Оценить способность ацетилхолина регулировать рост эксплантатов скелетной мышцы.

Материал и методы. Опыты проводили на эксплантатах ткани скелетной мышцы 10-12-дневных куриных эмбрионах в условиях органотипического культивирования. Эксплантаты культивировали в чашках Петри на коллагеновой подложке в CO_2 -инкубаторе («Binder», Германия) в течение 3-х суток при $37\text{ }^\circ C$ и 5 % CO_2 . В питательную среду экспериментальных чашек Петри добавляли ацетилхолин и оубаин в широком диапазоне концентраций. Анализ полученных данных проводили с использованием морфометрического метода. Статистическую обработку

результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. При сравнении контрольной и экспериментальной групп использовали t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок.

Результаты. Ацетилхолин исследовали в диапазоне концентраций от 10^{-4} М до 10^{-10} М. В концентрации 10^{-8} М и 10^{-10} М препарат стимулировал рост экспериментальных эксплантатов на 70 % и 56 % соответственно. В концентрации 10^{-4} М ацетилхолин угнетал рост эксплантатов исследуемой ткани на 36 %. В следующей серии в аналогичных условиях оценивали влияние оуабаина в диапазоне концентраций от 10^{-4} М до 10^{-10} М. Действие препарата было дозозависимым. В концентрации 10^{-4} М оуабаин практически полностью ингибировал рост эксплантатов ткани скелетной мышцы. В дозе 10^{-6} М оуабаин также проявлял ингибирующий эффект, индекс площади экспериментальных эксплантатов был на 50 % ниже контрольного значения. В концентрации 10^{-8} М и 10^{-10} М оуабаин стимулировал рост исследуемой ткани на 40 % и 20 % соответственно. Для установления возможности регуляции сигнальной функции Na^+, K^+ -АТФазы ацетилхолином была поставлена отдельная серия экспериментов. Эксплантаты скелетной мышцы культивировали в питательной среде, содержащей совместно ацетилхолин 10^{-8} М и оуабаин 10^{-6} М. Обнаружено, что ацетилхолин нивелирует ингибирующее действие оуабаина.

Выводы. В модельных экспериментах впервые продемонстрировано дозозависимое влияние ацетилхолина и оуабаина на рост эксплантатов ткани скелетной мышцы. Обнаружен трофотропный эффект ацетилхолина (10^{-8} М) и оуабаина (10^{-8} М). Фармакологический анализ показал, что трофотропный эффект ацетилхолина в концентрации, соответствующей некантовой утечке, реализуется при участии сигнальной функции Na^+, K^+ -АТФазы.

Галкина Т.А.¹

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

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

Оренбургский государственный медицинский университет

Оренбург, Российская Федерация

Введение. Для оценки функционального состояния щитовидной железы используются лабораторные методы, позволяющие оценить уровень йодированных гормонов: общего и свободного тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), а также регуляторного гормона гипофиза – тиреотропного гормона (ТТГ). При аутоиммунном тиреоидите (АИТ) проводится анализ дополнительных маркеров: титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Цель. Анализ уровня ТТГ, общего и свободного T_4 , АТ-ТПО и АТ-ТГ в сыворотке крови у лиц с АИТ, проживающих в Оренбургском регионе.

Материал и методы. Первая группа обследуемых (контрольная) – 50 условно-здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, с неотягощенным анамнезом. Вторая группа – 75 лиц с АИТ. Лабораторное обследование проводили в проблемной научно-исследовательской лаборатории ОрГМУ. Средний возраст обследуемых составил 39 лет. Уровень ТТГ, свободного и общего T_4 , титр АТ-ТПО, АТ-ТГ

определяли ИФА с использованием наборов «Векор-Бест» (Россия). Обследование проведено в период 2017-2019 гг. Результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и «STATISTICA 10.0».

Результаты. У обследуемых первой группы содержание ТТГ изменялось в диапазоне 0,24-3,5 пмоль/л и составляло $1,35 \pm 0,112$ пмоль/л. У 55 (73,3 %) пациентов с АИТ содержание ТТГ было в пределах нормальных значений. У 16 (21,3 %) обследуемых с АИТ уровень ТТГ превышал значения нормы, варьируя от 4,68 до 25,4 пмоль/л ($12,5 \pm 0,109$, $p < 0,05$ по сравнению с обследуемыми первой группы). У 4 (5,4 %) пациентов второй группы по сравнению с контрольной отмечалось снижение уровня ТТГ-0,20-0,22 пмоль/л ($0,205 \pm 0,001$, $p < 0,05$). Уровень общего T_4 у обследуемых первой группы был в пределах $116 \pm 0,345$ нмоль/л (53-158 нмоль/л), а у 9 (12 %) лиц второй группы его содержание повышалось ($p < 0,05$) до $175 \pm 0,359$ нмоль/л, тогда как у остальных 66 (88 %) обследуемых с АИТ изменений в уровне гормона не наблюдалось. У 69 (92 %) обследуемых второй группы количество свободного T_4 в сыворотке крови соответствовало норме и лишь у 6 (8 %) пациентов было достоверно ниже уровня контрольной группы, изменяясь в диапазоне 0,65-0,79 пмоль/л ($0,68 \pm 0,206$ пмоль/мл, $p < 0,05$). У обследуемых второй группы титры АТ-ТГ были в диапазоне 1/90-1/5860, значительно превышая уровень у лиц первой группы ($p < 0,001$). Количество АТ-ТПО у пациентов с АИТ (64-1416 МЕ/мл) по сравнению с обследуемыми первой группы (до 56 МЕ/мл) было значительно ($p < 0,05$) повышено только у 41 (54,7 %) обследуемого.

Выводы. 1. Установлено, что диагностически значимым при обследовании пациентов с АИТ явился титр АТ-ТГ. 2. Функциональные изменения в системе гипофиз–щитовидная железа выявлены у трети лиц с АИТ, что обосновывает необходимость проведения им корригирующей терапии.

Герасимова М.А., Глухова А.И.

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ХОЛОДА У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

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

Петрозаводский государственный университет
Петрозаводск, Российская Федерация

Введение. Здоровье человека в условиях Северо-Западного региона формируется под влиянием холодного климата и антропогенных факторов, включая социальный стресс. Обучение сопряжено с изменением привычных условий жизни молодых людей, необходимостью самоорганизации, что создает психосоциальное напряжение. Тревожность – это свойство личности, направленное на самосохранение, проявление осторожности в неблагоприятной среде.

Цель. Изучение степени холодового дискомфорта у молодых лиц (студентов ПетрГУ) с разным уровнем социального стресса.

Материал и методы. К исследованию привлечены студенты Медицинского института ПетрГУ. Исследование проведено с использованием анкетного опроса, реализованного на сервисе Google-формы. Опрос проводился в ноябре 2020 года. Оценка степени ситуативной и личностной тревожности (СТ и ЛТ соответственно)

выполнена с помощью теста Спилбергера. Уровень холодового дискомфорта оценен с помощью визуально-аналоговой шкалы. Учитывали роль эндогенных (пол, личностные особенности) и экзогенных факторов (условия проживания).

Результаты. Получены результаты анкетирования 48 человек (11 м, 37 ж), студентов первого и второго курсов Медицинского института. 23 человека проживали в домашних условиях, 25 человек – в общежитии. Средний уровень СТ в исследуемой группе составил $47,2 \pm 10,4$, ЛТ – $45,7 \pm 9,7$. Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне тревожности. На основании корреляционного анализа выявлен более высокий уровень разных типов тревожности у девушек. Уровень холодового дискомфорта находился в пределах от 2 до 5 и в среднем по группе составил $3,2 \pm 1,8$. Низкий уровень холодового дискомфорта был характерен для 45,8 % опрошенных, умеренный – 29,2 %, высокий – 25,0 %. Мы не получили достоверных различий разных типов тревожности и уровня холодового дискомфорта в зависимости от условий проживания. Также мы не выявили достоверной связи между уровнем холодового дискомфорта и социальным фактором «условия проживания». Мы предполагаем, что на результаты в значительной мере повлияла ситуация, связанная с пандемией COVID-19 (тревога по поводу здоровья, введение ряда ограничительных мер, изменение учебного процесса).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой значимости парадигмы самосохранения в структуре личности участников исследуемой группы. В отличие от ряда предыдущих исследований, мы не нашли связи между действием внешних факторов и реакцией организма.

Гладышева А.Е.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ БЕЗ СОЗДАНИЯ СОСУДИСТЫХ АНАСТОМОЗОВ У ИНБРЕДНЫХ КРЫС

(Научный руководитель – д.в.н., проф. Стекольников А. А.)

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В наши дни патологии печени у мелких домашних животных встречаются достаточно часто, что составляет 30 % от всех незаразных болезней. Как правило, клинические признаки появляются тогда, когда большая часть гепатоцитов перестает функционировать. Благодаря развитию трансплантологии в ветеринарной хирургии появилась уникальная возможность лечить пациентов с хроническими заболеваниями на терминальных стадиях и с другими патологиями, не поддающимися стандартным схемам лечения. Но, к сожалению, после операции могут возникнуть различного рода осложнения, течение и исход которых не всегда можно предусмотреть. Одним из таких осложнений может быть тромбоз печёночных артерий и вен, что приводит к дисфункции органа и, как следствие, наступает гибель пациента. Поэтому важно своевременно обнаружить и ликвидировать данную проблему.

Цель. Оценка клинического анализа крови при трансплантации печени без создания сосудистых анастомозов у инбредных крыс.

Материал и методы. Исследования проводились на базе ФГБОУ ВО СПбГУВМ, следуя Европейской конвенции о защите позвоночных животных,

используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS 123) (принятой 18 марта 1986 года, с изменениями от 22 сентября 2010 года).

Животных поделили на две группы: первую составили 4 инбредные крысы (1 донор и 3 реципиента), вторую – 3 инбредные крысы (реципиенты) и 1 аутбредная крыса (донор). Все крысы – самцы, с массой 600-750 г, в возрасте 1 года. Подготовка к операции и дальнейшие оперативные вмешательства проводились с соблюдением правил асептики и антисептики. На момент операции животные находились в глубокой стадии наркоза, с сильно выраженной анальгезией. После гепатэктомии, печень донора разделяли на 3 равные части. У крыс-реципиентов делали разрез кожи длиной 2 см в области холки, под кожу помещали кусочек печени, на кожу накладывали прерывистые узловатые швы. Отбор проб крови проводили из хвостовой вены иглой-бабочкой 25 G в шприц №2 с гепарином в день операции, затем на 3, 5 и 7 дни после. Клинический анализ крови был выполнен на гематологическом анализаторе Celltac Alpha VET MEK-6550. Полученные данные анализировали относительно референтных значений.

Результаты. Оценивали изменение лейкоцитов и компонентов лейкограммы в день операции, на 3, 5 и 7 дни после. В первый день количество лейкоцитов у исследуемых крыс находилось в пределах референтных значений, исключение – крыса № 1, у неё данный показатель был завышен. На 3 день у всех наблюдался лейкоцитоз – возникла воспалительная реакция в организме. На 5 день у крыс № 2, № 4, № 6 количество лейкоцитов стало еще больше, что говорит о том, что их иммунная система продолжает сопротивляться. У крыс № 1, № 3, № 5 количество лейкоцитов снизилось до референтных значений. На 7 день у всех животных показатели находились в пределах референтных значений, исключение составила крыса № 4, у нее данный показатель был слегка завышен. Лимфопению наблюдали в 1 день у крыс № 1 и № 5, на 5 день у крыс № 1, № 4, № 5, на 7 день у крыс № 3, № 4, № 5 – это может говорить, как о воспалительном процессе в организме, так и об усиленной работе селезенки.

Выводы. Таким образом, при нарушении кровоснабжения органа, с развитием его ишемии в крови будет наблюдаться лейкоцитоз с последующим снижением лейкоцитов до референтных значений. Также в некоторых случаях будет лимфопения, что говорит о воспалительной реакции в организме. При этом степень лейкоцитарной совместимости между донором и реципиентом на уровень развития воспалительной реакции влиять не будет.

Горбарова О.С.

**ВКЛАД РАЗЛИЧНЫХ СЕНСОРНЫХ ВХОДОВ
В ВЕРТИКАЛЬНУЮ СТОЙКУ ЧЕЛОВЕКА
ПО ДАННЫМ СТАБИЛОМЕТРИИ**

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Мейгал А.Ю.)

Петрозаводский государственный университет

Петрозаводск, Российская Федерация

Введение. Способность перемещаться в пространстве в гравитационном поле связана со способностью к *равновесию* – динамическому при локомоции и статическому при спокойном вертикальном стоянии. Контроль движения и вертикальной

позы осуществляется с помощью трёх основных сенсорных систем – зрительной, вестибулярной и проприоцептивной системы. При старении и некоторых заболеваниях происходит перераспределение значения этих сенсорных потоков для контроля движения. Например, у пожилых людей на первое место выходит зрение, тогда как у молодых – проприоцепция.

Цель. Создать алгоритм, позволяющий с приемлемой точностью вычислять «весовые коэффициенты» (W) сенсорных потоков при вертикальной стойке с помощью компьютерного стабилметра.

Методика. Использована силовая платформа-стабилметр (ST150, Мера, Москва, РФ) и параметры перемещения общего центра давления (ОЦД) при вертикальной стойке (длина пути, скорость и площадь перемещения ОЦД). Для определения W каждой из сенсорных систем использовали метод их последовательного и синхронного исключения («проба Ромберга» для исключения зрительного потока и тест «стопная реакция» для исключения опорного проприоцептивного потока). Всего использовано 4 состояния:

- 1) Глаза открыты, стоя на твёрдой поверхности (силовой платформе) (ОТ). В этих условиях у человека работают все три сенсорные системы и в сумме они составляют $W_{vest} + W_{vis} + W_{prop} = 1$.
- 2) Глаза закрыты, на твёрдой поверхности (ЗТ). Стойка осуществляется за счет вестибулярного и проприоцептивного сенсорного потока ($W_{vest} + W_{prop} = 1$).
- 3) Глаза открыты, стоя на податливой основе (слое поролона) (ОП). Стойка осуществляется за счет вестибулярной и зрительной сенсорной систем ($W_{vest} + W_{vis} = 1$).
- 4) Глаза закрыты, стоя на поролоне (ЗП). Стойка осуществляется только за счет вестибулярного сенсорного потока ($W_{vest} = 1$).

Алгоритм вычисления W каждого сенсорного потока был основан на экстраполяции его вклада путем определения нарушения (увеличения значений параметров ОЦД, означающих большее раскачивание испытуемого и увеличение корректирующих движений во время стояния) вертикальной стойки в отсутствии данного потока (зрительного или проприоцептивного) или обоих потоков.

Результат. В условиях ОТ длина пути ОЦД составила 219 ± 66 мм, ЗТ – 313 ± 97 , ОП – 382 ± 99 , ЗП – 937 ± 297 мм ($p < 0,05$, критерий Фридмана). Соответственно, вычисление весовых коэффициентов показало, что в оптимальных условиях, то есть при открытых глазах и стоя на твёрдой поверхности (условия ОТ) большая часть (0,505, то есть 50,5 %) такого параметра, как длина пути ОЦД, зависит от проприоцептивной сенсорной системы, что видно из степени ухудшения вертикальной стойки при отсутствии этого сенсорного потока. Сравнительный вклад зрения составил 0,245 (24,5 %), вестибулярного аппарата – 0,249 (24,9 %), что в сумме дает 1,0 (100 %). Изменение весовых коэффициентов при помощи скорости перемещения ОЦД представило практически такие же результаты, поскольку скорость является производной величиной пути ОЦД. Площадь ОЦД представила противоречивые результаты, поскольку величина пути перемещения не всегда прямо коррелировала с площадью ОЦД.

Выводы. 1. Метод стабилметрии позволяет вычислить примерную пропорцию значения (весовых коэффициентов) сенсорных входов в формирование вертикальной стойки.

2. У молодого здорового человека наибольшее значение при вертикальной стойке имеет опорная проприоцепция (примерно 50 %), тогда как зрение или вестибулярный аппарат имеют практически одинаковый (примерно по 25 %) вклад в поддержание вертикальной стойки.

3. Дальнейшее применение полученного метода возможно также для анализа потоков при патологии – болезни Паркинсона, мозжечковых нарушениях, болезни Меньера, а также для оценки функции равновесия при старении человека.

Данилова Д.А.

**ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА
В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Дерюгина А.В.)

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского
Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. Кардиохирургическое вмешательство, выполненное в условиях искусственного кровообращения, запускает ряд повреждающих процессов, таких как: ишемия/реперфузия, воспалительный ответ, операционная травма, оксидантный стресс и эндотелиальная дисфункция и приводит к изменению реологических и микрореологических свойств крови.

Цель. Исследование влияния молекулярного водорода (H₂) на функциональное состояние эритроцитов при хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 20 пациентов (57,6±7,8 лет) с приобретенными пороками клапанов сердца, прооперированных в условиях искусственного кровообращения в ГБУЗНО «СККБ». Больные были разделены на две группы: исследования – 12 пациентов, получавшие ингаляции H₂; сравнения – 8 пациентов, не получавшие ингаляции H₂.

Проводили исследование морфофункционального состояния эритроцитов: анализ электрокинетических и агрегационных показателей, активности процессов перекисного окисления липидов, каталазы, изменение концентрации АТФ и 2,3 ДФГ. Оценивали лабораторно-клинические показатели крови и функциональные критерии сердечной деятельности. Забор крови проводили сразу после введения в анестезию (1 этап), перед (2 этап) и после искусственного кровообращения (3 этап), через 1 сутки после операции (4 этап).

Результаты. В группе исследования регистрировался рост ЭФПЭ (1 этап: 0,85±0,05 мкм·см·В⁻¹·с⁻¹ до 4 этап – 1,38±0,03 мкм·см·В⁻¹·с⁻¹) и снижение агрегации (1 этап: 67,86±3,25 % до 4 этап – 54,58±3,25 %) артериальной крови, наиболее выраженное через сутки после операции. В группе сравнения ЭФПЭ уменьшалась (1 этап: 0,91±0,06 мкм·см·В⁻¹·с⁻¹ до 3 этап – 0,79±0,06 мкм·см·В⁻¹·с⁻¹), агрегация эритроцитов венозной крови на 3 и 4 этапах исследования увеличивалась относительно исходного уровня (1 этап: 69,78±4,55 % до 76,19±2,77 %).

Отмечался значимый рост концентрации АТФ (1 этап – $2,13 \pm 0,22$ мкмольРн/мл клеток, 4 этап – $3,01 \pm 0,20$ мкмольРн/мл клеток) и 2,3ДФГ (1 этап – $3,28 \pm 0,41$ мкмольРн/мл клеток, 4 этап – $4,69 \pm 0,19$ мкмольРн/мл клеток) в эритроцитах артериальной крови группы исследования. В группе сравнения рост концентрации АТФ, 2,3ДФГ в эритроцитах артериальной крови отмечен позже и не столь выражен. При этом регистрировалось снижение концентрации 2,3ДФГ (1 этап – $3,21 \pm 0,22$ мкмольРн/мл клеток, 2 этап – $2,65 \pm 0,23$ мкмольРн/мл клеток) на 2 этапе в эритроцитах артериальной крови и снижение концентрации АТФ (1 этап – $1,60 \pm 0,14$ мкмольРн/мл клеток, 3 этап – $1,38 \pm 0,13$ мкмольРн/мл клеток) на 3 этапе в эритроцитах венозной крови.

Активность про- и антиоксидантных процессов в сравниваемых группах: более ранее (с 3 этапа) снижение концентрации МДА (1 этап – $3,05 \pm 0,24$ нМоль/мл, 3 этап – $2,58 \pm 0,17$ нМоль/мл) в эритроцитах артериальной крови группы исследования, в группе сравнения на 4 этапе концентрация МДА увеличивалась и значимо не отличалась от исходного уровня. Активность каталазы снижалась в группе исследования (1 этап – $22,58 \pm 0,49$ ед/гНб·мин, 4 этап – $14,31 \pm 0,23$ ед/гНб·мин) и возрастала в группе сравнения (1 этап – $24,76 \pm 0,42$ ед/гНб·мин, 4 этап – $30,16 \pm 0,50$ ед/гНб·мин).

Динамика функциональных показателей работы сердца демонстрирует благоприятный тип восстановления сердечной деятельности после операции.

Выводы. Ингаляция Н₂ приводит к улучшению реологических показателей, кислородтранспортной функции крови и функционального состояния эритроцитов, что сопровождается более благоприятным течением раннего послеоперационного периода. Наличие протекторных свойств молекулярного водорода требует дальнейшего исследования.

Диеспилов Г.П.

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ПРОНИЦАЕМЫХ АМРА-РЕЦЕПТОРОВ В МЕХАНИЗМЕ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ В МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У КРЫС

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

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Последствиями височной эпилепсии могут являться различные когнитивные нарушения, в том числе и нарушения памяти. Синаптическая пластичность является важнейшим нейронным механизмом памяти. Электрофизиологические исследования показывают, что после судорожных состояний её характеристики в коре и гиппокампе могут существенно изменяться. Однако механизмы этих изменений до сих пор не ясны.

Цель. Оценить роль кальций-проницаемых АМРА-рецепторов в механизме формирования долговременной синаптической потенциации (ДВП) в поле СА1 гиппокампа крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс.

Материал и методы. У крыс в возрасте 21 день индуцировали эпилептический статус (ЭС) с помощью пилокарпина. Электрофизиологические исследования

проводили в латентную (через 1, 3 и 7 дней после ЭС) и хроническую (через 30 дней после ЭС) фазы модели, когда у животных развивалась височная эпилепсия. Регистрацию полевых постсинаптических потенциалов (пПСП) осуществляли на переживающих срезах мозга в радиальном слое поля СА1 гиппокампа. ДВП вызывали высокочастотной стимуляцией. Величину ДВП рассчитывали, как отношение наклона восходящей фазы усредненных потенцированных (записанных через 50-60 мин после стимуляции) к фоновым (достимуляционным) ответам.

Результаты. У крыс контрольной группы ВЧС вызывала выраженную потенциацию ответов ($1,74 \pm 0,12$). В 1-й день после ЭС величина ДВП ($1,51 \pm 0,13$) не отличалась от контрольного уровня, а на 3-й и 7-й дни снижалась до $1,36 \pm 0,06$ и $1,21 \pm 0,08$ соответственно. В хроническую фазу модели ДВП было снижено ($1,50 \pm 0,08$) по сравнению с контролем ($1,89 \pm 0,11$).

Неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов МК-801 блокировал выработку ДВП как у крыс контрольной группы, так и через 1 день после ЭС, что подтверждает NMDA-зависимый механизм индукции. Однако через 3 и 30 дней после ЭС ДВП сохранялось на фоне блокады NMDA-рецепторов, что свидетельствует о появлении NMDA-независимого механизма индукции.

Селективный блокатор кальций-проницаемых AMPA-рецепторов ИЭМ-1460 (100 мкМ) использовался по двум протоколам: во время индукции ДВП и через 20 минут после. На 3-й день после ЭС, ИЭМ-1460 полностью блокировал выработку ДВП независимо от протокола его применения ($1,02 \pm 0,08$ и $1,06 \pm 0,11$), что свидетельствует о встраивании КП AMPA-рецепторов в СА3-СА1 синапсы гиппокампа для обеспечения ДВП. В хроническую фазу у крыс контрольной группы присутствие ИЭМ-1460 во время индукции ДВП лишь частично снижало уровень пластичности ($1,57 \pm 0,10$), в то время как у крыс, перенесших ЭС, ИЭМ-1460 полностью блокировал ДВП ($1,04 \pm 0,08$).

Выводы. Таким образом, пилокарпин-индуцированный ЭС приводит к ослаблению синаптической пластичности в поле СА1 гиппокампа и нарушению механизмов её индукции. У крыс начиная с 3-го дня после ЭС и далее в хроническую фазу выявлен NMDA-независимый механизм формирования пластичности. На 3 день он обусловлен работой КП AMPA-рецепторов.

Дудоров А.А., Третьякова А.Д., Шевчук К.Е.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА
У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ ДО И ПОСЛЕ
КУРСА ВАКУУМНОГО МАССАЖА**

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Егоркина С.Б.)

Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Российская Федерация

Введение. Неуклонный рост числа психоэмоциональных нагрузок и все меньше возможностей для мышечной работы стало характерной приметой современного образа жизни студентов. Особый интерес представляет состояние здоровья студентов медицинских вузов в связи с особенностями организации их обучения. Учебная деятельность требует от студента-медика большого нервного напряжения. Состояние его здоровья в значительной степени определяет индиви-

дуальный резерв адаптационных возможностей и запас функциональных резервов, что напрямую зависит от состояния регуляторных систем организма и, в частности, от характеристик вегетативной нервной системы и показателей работы сердечно-сосудистой системы.

Цель. Оценить влияние вакуумного массажа на студентов-медиков по показателям вариабельности сердечного ритма.

Материал и методы. Для проведения вакуумного массажа отобраны студенты 2 курса ИГМА, имеющие жалобы на головную боль, повышенное артериальное давление, усталость и плохой сон. Курс вакуумного массажа проводился в течение 5-10 минут 8 раз с помощью аппарата ВМ-ОЗ «Аксион», пластиковые насадки которого накладываются на различные части тела и создают разрежение воздуха, что увеличивает кислородный приток к близлежащим тканям. До и после каждого сеанса производили регистрацию ЧСС, АД, SpO₂, а также вариабельности сердечного ритма (ВСР), отражающего состояние механизмов регуляции физиологических функций – соотношение влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы путем обработки интервалов между R-зубцами ЭКГ.

Результаты. Результаты исследования оцениваются путем анализа различных показателей, получаемых во время регистрации ВСР. Главным показателем является SDNN – суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, который составляет в норме 40-80 мс. До начала исследования среднее значение SDNN у студентов составляло 136,6 мс, в то время как к концу курса вакуумного массажа – 78 мс, т.е. изменение составило 43 % в сторону нормы. Смысл данного показателя в том, что при SDNN > 80 наблюдается усиленное участие корковых и подкорковых структур гипоталамо-гипофизарной системы в регуляции работы кардиореспираторной системы. Подобные изменения после проведения курса вакуумного массажа наблюдаются со значением PNN50 – процентом NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс, который в норме составляет 7-15 %. До начала курса вакуумного массажа среднее значение PNN50 составило 30,3 и произошло изменение на 54 %, т.е. до 14. Таким образом, значение PNN50 пришло в норму. Значения ЧСС и АД за все время исследования не подверглись сильным изменениям. При наличии повышенного АД или ЧСС до проведения вакуумного массажа, после него у испытуемого происходила нормализация показателей.

Выводы. Таким образом, применение вакуумного массажа показало свою эффективность в коррекции психоэмоционального состояния и нормализации работы сердечно-сосудистой системы у студентов-медиков.

Зенько М.Ю.

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ
ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ
В МОДЕЛЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО
РАССТРОЙСТВА И ДЕПРЕССИИ У КРЫС**

(Научный руководитель – д.б.н. Рыбникова Е.А.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Депрессивное (рекуррентное, дистимическое или депрессивно-тревожное, МКБ11) и посттравматическое стрессовое (ПТСР) расстройства являются распространенной группой психических заболеваний, развитие которых у человека и в моделях на животных сопровождается нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС). Существующая эффективность фармакотерапии депрессии и ПТСР остается низкой. Одним из новых способов коррекции поведенческих постстрессорных нарушений является посткондиционирование (ПостК) умеренной гипобарической гипоксией.

Цель. Анализ возможных глюкокортикоид-зависимых нейроэндокринных механизмов развития патологий в экспериментальных моделях ПТСР «стресс-рестресс» и депрессии «выученная беспомощность» (ВБ) у крыс, а также стресс-протективного эффекта гипоксического посткондиционирования и оценка эффективности его применения в данных моделях.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 96 лабораторных крысах-самцах линии Вистар из ресурсов ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» с массой тела 200-250 г. Для индукции экспериментального аналога ПТСР у крыс была использована модель «травматический стресс/умеренный рестресс»; депрессии – классическая модель ВБ с электрокожной стимуляцией (1 мА). С целью коррекции постстрессорных патологий применяли гипоксическое ПостК путем трехкратной экспозиции умеренной гипобарической гипоксии (360 мм рт. ст., 2 ч). Развитие патологии и эффективность ПостК оценивали методами «приподнятый крестообразный лабиринт» и «открытое поле». Был определен уровень кортикостерона в крови крыс. С использованием ингибитора синтеза глюкокортикоидов, метирапона (30 мг/кг, в.б.) а также антагониста глюкокортикоидных рецепторов (ГР) RU-486 (10 мг/кг, в.б.) были выявлены глюкокортикоид-зависимые пути стресс-протективного действия ПостК и развития патологий. При помощи иммуногистохимического анализа были изучены изменения в иммунореактивности к ГР, а также кортиколиберину и его рецепторам в гиппокампе и неокортексе крыс.

Результаты. Был определен уровень кортикостерона в крови крыс: повышенный и пониженный уровни в плазме при ВБ и ПТСР соответственно. Блокада сверхвыброса глюкокортикоидов метирапоном, вводимым за 30 минут до травматического стресса в модели ПТСР, предотвращала развитие посттравматической патологии, но подобное введение метирапона не влияло на развитие патологии модели ВБ. Гипоксическое ПостК эффективно предотвращало развитие экспериментальных ПТСР и ВБ по результатам поведенческих тестов, в то время как сочетанное применение метирапона и ПостК таким эффектом не обладало. Иммуногисто-

химическое исследование ГР в экстрагипоталамических структурах мозга крыс модели ВБ показало достоверное снижение количества интенсивных ГР-иммунопозитивных клеток в зоне СА1 гиппокампа на 10 сутки, применение ПостК в свою очередь достоверно повышало экспрессию ГР в данной зоне. Применение RU-486 до и после ПостК в модели ВБ в тесте ОП приводило к достоверному ухудшению его стресс-протективного эффекта, что, возможно, говорит о важной роли наблюдаемой ап-регуляции ГР в гиппокампе после ПостК.

Выводы. Полученные в экспериментах данные указывают на то, что стрессорный выброс глюкокортикоидных гормонов, по-видимому, вовлекается в формирование патологии в модели ПТСР, но не ВБ у крыс, несмотря на то, что последняя сопровождается гиперфункцией ГГАС, а вызываемая гипобарическим ПостК коррекция поведенческих и нейроэндокринных нарушений в этих моделях требует вовлечения эффекта глюкокортикоидных гормонов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-015-00336.

Калинина А.Д., Терехин С.Г.

ВЛИЯНИЕ КОРОТКИХ АРГИНИНСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ НА МЕДЛЕННЫЕ НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ НОЦИЦЕПТИВНЫХ НЕЙРОНОВ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Крылов Б.В.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Медленные натриевые каналы $Na_v1.8$ играют важнейшую роль в проведении нервных импульсов и передаче ноцицептивной информации. Вследствие этого изучение сигнальных механизмов, связанных с активацией каналов $Na_v1.8$, является перспективной задачей для лечения хронической боли и создания новых клинически значимых анальгетиков.

Ранее нами было показано, что действие гексапептидов, синтезированных на основе аминокислотной последовательности эндогенных белков дефенсинов, на мембрану ноцицептивных нейронов приводит к снижению потенциалочувствительности каналов $Na_v1.8$. Наиболее короткие аргининсодержащие пептиды, полученные на основе молекулы дефенсина и оказывающие модулирующее действие на каналы $Na_v1.8$, могут претендовать на роль анальгетических лекарственных субстанций.

Цель работы – исследование механизма лиганд-рецепторного связывания вновь синтезированных коротких пептидных молекул Ac-RERR-NH₂, Ac-REAR-NH₂, Ac-REAAAR-NH₂ и Ac-RAR-NH₂ с натриевыми каналами $Na_v1.8$.

Материал и методы. Экспериментальная часть работы проводилась на изолированных сенсорных нейронах, выделенных из дорзальных ганглиев новорожденных крысят линии *Wistar*. Влияние коротких аргининсодержащих пептидов на изменение потенциалочувствительности медленных натриевых каналов изучали методом локальной фиксации потенциала («patch-clamp») в конфигурации «регистрация активности целой клетки» («whole-cell recording»).

Результаты. Медленные натриевые токи каналов $Na_v1.8$ регистрировали до и после действия вновь синтезированных пептидов с наружной стороны мембраны

сенсорного нейрона. Процесс лиганд-рецепторного связывания действующей молекулы с натриевыми каналами отражается изменением величины эффективного заряда (Z_{eff}) активационного воротного устройства. Для определения численного значения величины Z_{eff} мы использовали модифицированный метод Алмерса. В контрольных экспериментах величина составила $Z_{\text{eff}}=6,9\pm 0,4$ ($n=20$), после действия тетрапептида Ac-RERR-NH₂ (100 нмоль/л) $Z_{\text{eff}}=4,8\pm 0,4$ ($n=18$), после действия тетрапептида Ac-REAR-NH₂ (100 нмоль/л) $Z_{\text{eff}}=6,4\pm 0,3$ ($n=19$), после действия пентапептида Ac-REAAAR-NH₂ (100 нмоль/л) $Z_{\text{eff}}=6,2\pm 0,3$ ($n=17$) и после действия трипептида Ac-RAR-NH₂ (1 мкмоль/л) $Z_{\text{eff}}=6,5\pm 0,3$ ($n=20$). Таким образом, полученные экспериментальные данные демонстрируют значительное влияние тетрапептида Ac-RERR-NH₂ на изменение потенциалочувствительности медленных натриевых каналов Na_v1.8 и отсутствие модулирующего эффекта у остальных изученных коротких пептидных молекул.

Выводы. Согласно нашей гипотезе, лиганд-рецепторное связывание коротких пептидов с каналами Na_v1.8 осуществляется гуанидиновыми группами аргинильных остатков атакующих молекул, которые должны находиться на определенном расстоянии друг от друга для обеспечения возможности наиболее энергетически выгодного связывания короткого пептида. Проведенные эксперименты позволили определить минимальное пороговое значение этого расстояния, которое составляет 10 Å. Тетрапептид Ac-RERR-NH₂ является наиболее перспективным претендентом из ряда исследованных нами аргининсодержащих коротких пептидов на роль лекарственной субстанции нового безопасного и эффективного анальгетического средства благодаря своему специфическому и эффективному действию на каналы Na_v1.8, которые кодируют ноцицептивную информацию.

Работа выполнена в рамках реализации Программы НЦМУ и при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020).

Кинцель Т.А.¹, Матыцин В.О.²

АКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ К ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ

(Научный руководитель – к.м.н. Матыцин В.О.)

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Гипоксические тренировки используются в практике подготовки альпинистов с целью повышения устойчивости их организма к высотной гипоксии и профилактики горной болезни. Известно, что периодические гипоксические тренировки способны активировать продукцию гипоксия-индуцибельного фактора, запускающего каскад сигнальных молекул, стимулирующих гемопоез, ангиогенез и окислительный метаболизм. Тем не менее в результате интервальных гипоксических тренировок не всегда регистрируется активация эритропоеза, поэтому предполагается наличие неэритропоэтических механизмов, связанных с изменениями в мышечной ткани либо с тренировкой дыхательных мышц.

Цель. Оценка влияния курса гипоксических тренировок на показатели физической работоспособности и функцию внешнего дыхания у здоровых людей.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 15 здоровых мужчин альпинистов в возрасте 23-30 лет. Перед началом и после окончания курса периодических гипоксических тренировок участники выполняли компьютерный спирометрический тест с помощью спирометрического комплекса «Спиrolан» (фирма «Ланамедика», г. Санкт-Петербург) с последующим анализом кривой «поток–объем». Также альпинисты выполняли нагрузочный тест на велоэргометре Egroline 100 с помощью эргоспирометрической системы MetaLyzer 3B (Германия) с исследованием максимального потребления кислорода на пике физической нагрузки. Курс гипоксических тренировок проводили на термобарокомплексе «Табай» (Япония) ежедневно в течение 8 дней, продолжительность каждой тренировки 1 час. Высота первого подъема составила 1500 м над уровнем моря, второго – 2000 м, последующих – 2500 м. Изменение итоговых результатов исследований относительно исходных оценивали с помощью метода парных выборок Вилкоксона.

Результаты. После проведения курса гипоксических тренировок у 14 альпинистов итоговый кардиореспираторный тест показал повышение удельного максимального потребления кислорода на пике физической нагрузки на 6,5 % ($p=0,001$), что сопровождалось увеличением минутного объема вентиляции легких на 13 % ($p=0,006$) у 13 участников по сравнению с результатами исходного теста. Сравнительный анализ исходных и итоговых кривых «поток–объем» выявил повышение форсированной жизненной емкости легких (на 25 %, $p=0,019$) и объема форсированного выдоха за 0,5 с (на 25 %, $p<0,0001$), 1 с и 3 с (на 19 %, $p=0,003$ и на 23 %, $p=0,015$ соответственно). Скоростные показатели выдоха у альпинистов после гипоксических тренировок также имели тенденцию к повышению.

Выводы. Краткосрочный курс гипоксических тренировок на термобарокомплексе «Табай» с моделированием гипоксии, соответствующей высотам среднегогорья, увеличивает максимальное потребление кислорода у альпинистов, что свидетельствует о повышении их физической работоспособности и выносливости. Возрастание объемных и скоростных показателей легочной вентиляции после курса гипоксических тренировок, вероятнее всего, обусловлено повышением активности дыхательной мускулатуры. Основным объяснением повышения максимального потребления кислорода у спортсменов на ранних этапах адаптации к высотной гипоксии является усиление работы дыхательных мышц за счет их тренировки и/или иных метаболических механизмов.

Климшин С.И.¹, Пасатецкая Н.А.^{1,2}
УЧАСТИЕ КАРДЕНОЛИДОВ
В РЕГУЛЯЦИИ ОСТЕОРЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

(Научный руководитель – д.б.н. Лопатина Е.В.)

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Известно, что симпатическая нервная система играет важную роль в регуляции процессов остеоремоделирования. Повышение концентрации катехоламинов и ангиотензина II стимулирует синтез и выделение эндогенных кардиотонических стероидов. Предполагается, что эндогенные дигиталисоподобные факторы, основным рецептором которых является Na^+, K^+ -АТФаза, могут также участвовать в регуляции остеоремоделирования. Изучение механизмов регуляции процесса ремоделирования костной ткани открывает новые перспективы для внедрения эффективных комплексных подходов к лечению и профилактике сочетанных патологий.

Цель. Исследовать участие карденолидов в регуляции остеоремоделирования в опытах *in vitro*.

Материал и методы. Опыты проводили на эксплантатах ткани кости 10-12-дневных куриных эмбрионов с использованием метода органотипической культуры ткани. Эксплантаты исследуемой ткани культивировали в чашках Петри на коллагеновой подложке в питательной среде в CO_2 -инкубаторе («Binder», Германия) в течение 3-х суток при температуре 37 °С и 5 % содержании CO_2 . В питательную среду экспериментальных чашек Петри добавляли дигоксин, оуабаин, норадреналин, урапидил в широком диапазоне концентраций. Анализ полученных данных проводили с использованием морфометрического метода. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. При сравнении контрольной и экспериментальной групп использовали t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок.

Результаты. Добавление в питательную среду оуабаина в концентрации 10^{-12} М стимулировало рост эксплантатов ткани кости на 46 %. В концентрации 10^{-10} М оуабаин увеличивал индекс площади на 100 %. При введении в питательную среду оуабаина в концентрациях 10^{-8} и 10^{-6} М было зарегистрировано уменьшение индекса площади на 45 % и 80 % соответственно. В отличие от оуабаина, дигоксин в исследованных концентрациях (10^{-8} М– 10^{-12} М) трофотропного эффекта не обнаружил. В концентрации 10^{-6} М дигоксин ингибировал рост экспериментальных эксплантатов на 69 %. При добавлении норадреналина в концентрации 10^{-6} М наблюдалось увеличение индекса площади, однако добавление урапидила (10^{-6} М) полностью устраняло трофотропный эффект норадреналина (10^{-6} М). При исследовании возможности рецептор-опосредованной модуляции сигнальной функции Na^+, K^+ -АТФазы обнаружено, что норадреналин (10^{-6} М) нивелировал ингибирующий эффект оуабаина (10^{-6} М). Культивирование эксплантатов ткани кости 10-12-дневных куриных эмбрионов в питательной среде, содержащей норадрена-

лин (10^{-6} М) и оуабаин (10^{-6} М) в присутствии урапидила не устраняло ингибирующий эффект оуабаина (10^{-6} М).

Выводы. Карденолиды принимают участие в регуляции остеремоделирования. Обнаружен трофотропный эффект оуабаина в концентрации 10^{-10} М. В высоких концентрациях карденолиды оказывают остеотоксическое действие. Экспериментально доказано, что норадреналин рецептор опосредованно модулирует сигнальную функцию Na^+, K^+ -АТФазы в клетках, формирующих зону роста ткани кости, через α_1 -адренорецепторы.

Клиникова А.А.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗНЫХ
И NO-СИНТАЗНЫХ ПУТЕЙ В РЕАЛИЗАЦИИ
ЭФФЕКТОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
НА ВЕНТИЛЯЦИЮ ЛЕГКИХ И ГИПОКСИЧЕСКУЮ ХЕМОРЕЦЕПЦИЮ**

(Научный руководитель – д.б.н. Александрова Н.П.)

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В нормальных условиях содержание цитокинов в организме мало. Однако в условиях гипоксии, при увеличении вентиляторной нагрузки на дыхательную систему, при обструктивной болезни легких наблюдается значительный подъем уровня провоспалительных цитокинов. При этих состояниях часто изменяется паттерн дыхания, уровень легочной вентиляции, развиваются патологические типы дыхания. В связи с этим актуальным является исследование возможных последствий увеличенной продукции провоспалительных цитокинов и механизмов их влияния на функцию дыхания. Наиболее приоритетным направлением является изучение роли цитокинов в хеморефлекторных механизмах регуляции дыхания, так как они определяют вентиляторный ответ на изменение газового состава крови и лежат в основе формирования адаптивных реакций дыхательной системы.

Цель. Изучить механизмы, лежащие в основе респираторных эффектов основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , и показать участие в них путей NO-синтазных и циклооксигеназных путей.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 48 крысах-самцах с трахеостомией. Животных анестезировали внутрибрюшинно уретаном до уровня, достаточного для устранения болевых рефлексов. К трахеостомической трубке был подключен пневмотахометр, который использовался для измерения воздушного потока и частоты дыхания. Парциальное давление кислорода в конце выдоха анализировали с помощью газоанализатора. Респираторный ответ на гипоксию измеряли с помощью метода возвратного дыхания. Животные дышали из мешка с газовой смесью 15 % O_2 , 5 % CO_2 . Было выделено 6 групп. Животным первой группы (n=8) вводили ИЛ-1 β в хвостовую вену, второй группы (n=8) – сначала внутрибрюшинно диклофенак, а затем ИЛ-1 β . Третьей группе животных (n=8) сначала внутрибрюшинно вводили L-NAME, неспецифический ингибитор NOS, после чего вводили цитокин. Четвертая (n=8) и пятая (n=8) группы использовались для выявления возможного действия диклофенака или L-NAME, этим группам вводили только ингибиторы. Шестая группа животных (n=8) была контрольной.

Эксперимент длился 120 минут, и на 30-й минуте вводили ИЛ-1 β или физиологический раствор. Диклофенак или L-NAME вводили на 10-й минуте эксперимента. Гипоксический респираторный ответ измеряли до введения ИЛ-1 β или физиологического раствора и через 20, 40, 60 и 90 минут.

Результаты. Внутривенное введение ИЛ-1 β увеличивало минутную вентиляцию, дыхательный объем и средний инспираторный поток при спокойном дыхании воздухом. После предварительной обработки диклофенаком или L-NAME влияние ИЛ-1 β на паттерн дыхания было ослаблено. Анализ вентиляторного ответа показал значительное изменение чувствительности дыхательной системы к гипоксической стимуляции при повышении системного уровня ИЛ-1 β . Расчет нормированных приростов ДО, МОД и V_{in} сп выявил достоверное снижение этих параметров почти в два раза. Ослабление вентиляторного ответа наблюдалось уже через 20 минут после введения цитокина, максимальный эффект проявлялся на 40 минуте его действия. Предварительное введение как диклофенака, так и L-NAME достоверно снижало респираторные эффекты цитокина.

Выводы. Мы считаем, что активация путей, связанных с COX и NOS, опосредует эффекты воспалительных цитокинов на дыхательную систему. Модуляция каждого из этих путей воспалительными цитокинами, а также «перекрестная связь» между COX и NOS лежат в основе воздействия воспаления на дыхательные хеморефлексы.

Ковалева Т.В.

**ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ
НА ВЫВЕДЕНИЕ НАТРИЯ ПОЧКАМИ
ПРИ ДЕЙСТВИИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1
И ИЗБЫТОЧНОМ ПОСТУПЛЕНИИ NaCl**

(Научный руководитель – к.м.н. Кутина А.В.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Известно, что все сегменты нефрона у млекопитающих в той или иной степени находятся под влиянием адренэргической иннервации. Адренэргическая стимуляция влияет на скорость клубочковой фильтрации, высвобождение ренина, канальцевую реабсорбцию натрия. Ранее было показано, что глюкагоноподобный пептид-1 участвует в регуляции ионного баланса, в том числе при избытке натрия, и может вызывать активацию симпатoadреналовой системы, вклад которой в физиологический эффект инкретина на почки не изучен.

Цель. Оценить влияние блокады α -адренорецепторов на эффекты глюкагоноподобного пептида-1 в почке и выведение избытка натрия условиях измененного солевого баланса.

Материал и методы. Изучено влияние блокады различных подтипов адренорецепторов на эффекты миметика ГПП-1 (Эксенатид) в дозе 0,5 нмоль на 100 г м.т. и на эффективность экскреции избытка натрия после нагрузочных проб с введением растворов NaCl. В качестве солевой нагрузочной пробы использовали введение 770 мкмоль Na на 100 г м.т. в виде гипертонического (2,5 %) раствора NaCl. Нагрузочная проба вводилась в двух вариантах: перорально (через зонд в желудок) или

внутрибрюшинно для исключения естественного повышения уровня гормона ГПП-1. Используются неселективный α -адреноблокатор (фенталамин) и селективные $\alpha 1$ - (доксазозин), $\alpha 2$ - (раувольсцин) адреноблокаторы; препараты вводили внутрибрюшинно за 30 мин до введения эксенатида или нагрузочных проб в контрольной группе в дозе 0,1 мг. Крыс помещали в специальные клетки-пеналы, сбор проб мочи проводили в течение 4 ч при произвольных мочеиспусканиях. Для оценки функции почек у животных в пробах мочи определяли концентрацию ионов Na, K методом пламенной фотометрии, креатинина и хлоридов – на биохимическом анализаторе.

Результаты. Предварительное введение как неселективного α -адреноблокатора фенталамина, так и селективных $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адреноблокаторов существенно уменьшало выраженность эффектов эксенатида на почки – наблюдались более низкий диурез и экскреция катионов, главным образом натрия (снижение до 90 %). После введения гипертонического раствора NaCl у крыс развивалась гипернатриемия. Как при пероральном, так и парентеральном введении избытка NaCl блокада $\alpha 1$ -адренорецепторов препятствовала экскреции натрия почками. При предварительном введении доксазозина экскреция натрия с мочой в ответ на солевую нагрузку была в 2 раза ниже, чем без блокады адренорецепторов. $\alpha 2$ -адреноблокатор подобного действия не оказывал. Неселективная блокада α -адренорецепторов, а также введение селективного $\alpha 1$ -адреноблокатора замедляют выведение избытка ионов натрия и хлоридов после гипертонической нагрузки.

Выводы. Эффект ГПП-1 на почку в значительной степени опосредован активацией симпатoadренальной системы. α -адренорецепторы опосредуют снижение реабсорбции натрия в почках, их стимуляция способствует увеличению экскреции ионов натрия при действии глюкагоноподобного пептида-1 и его миметика. Наибольший вклад в эти процессы вносит активация $\alpha 1$ -адренорецепторов. В условиях гипернатриемии стимуляция α -адренорецепторов способствует ускорению выведения избытка электролитов почками как при пероральном, так и при внутрибрюшинном введении нагрузки. Таким образом, влияния симпатической нервной системы играют важную роль в реализации ионорегулирующей функции почек, что, по-видимому, связано не только с модуляцией эффекта инкретина, но и с другими нейрогуморальными механизмами.

Козар Я.В., Фисенко Д.Е.

ОЦЕНКА МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА У СТУДЕНТОВ НА ФОНЕ СТРЕССОВОЙ СИТУАЦИИ

(Научный руководитель – д.м.н. доц. Соколова М.Г.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Мигание – защитный безусловный рефлекс, в реализации которого участвуют чувствительные ветви тройничного нерва и двигательные волокна лицевого нерва. Дуга рефлекса в ответ на раздражение тройничного нерва замыкается в области продолговатого мозга. Особенность мигательного рефлекса состоит в том, что его может видеть любой человек при пассивном наблюдении. Это может быть использовано для оценки психоэмоционального состояния человека.

Цель. Оценить состояние мигательного рефлекса у студентов на фоне общего стрессорного стимула.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 студентов вузов Российской Федерации. Первый этап исследования включал наблюдение за состоянием мигательного рефлекса на протяжении семи недель, предшествующих экзаменационной сессии. Исследуемые дважды в день (утром и вечером) должны были производить видеосъемку своего лица на фронтальную камеру в течение одной минуты. Второй этап: по результатам обработки видеороликов устанавливалось количество совершенных миганий в минуту (коэффициент мигания, К), вычислялись коэффициенты средних значений и наглядности. Третий этап: расчет среднего изменения показателя наглядности для каждого из участников эксперимента, построение на его основе вариационного ряда, расчет коэффициента вариабельности ($Cv=53,1\%$) и доверительного интервала ($25,8\div 38,2\%$ при $t=2$, $p=95\%$).

Результаты. Было установлено, что под действием стрессорного фактора (подготовка к сессии) мигательный коэффициент увеличивается в среднем на 32% в неделю. Коэффициент вариабельности составил $53,1\%$, что говорит о высокой степени вариабельности признака. Доверительный интервал составил $25,8\div 38,2\%$ при $t=2$, $p=95\%$, следовательно, выход за границы данного интервала вследствие случайных колебаний невозможен с вероятностью безошибочного прогноза 95% .

При оценке данных контрольная группа была разделена на три подгруппы: студенты с низким приростом мигательного коэффициента ($4\div 25\%$ – 11 человек), с приростом мигательного коэффициента в границах доверительного интервала ($26\div 38\%$ – 10 человек) и подгруппа с высоким значением указанного параметра ($39\div 68\%$ – 9 человек). По данным анкетирования было установлено, что для первой подгруппы характерны низкая степень невротизации (3-10 баллов по шкале Хека-Хесс), личностной тревожности (8-16 баллов по опроснику Спилбергера), тип темперамента – холерик ($27,2\%$) или сангвиник ($45,5\%$). Для студентов второй подгруппы – низкая/пограничная степень невротизации (14-25 баллов по шкале Хека-Хесс), низкая/умеренная степень личностной тревожности (27-42 балла по опроснику Спилбергера). Студенты третьей подгруппы отличались высокой степенью невротизации (29-37 баллов по шкале Хека-Хесс), высокой степенью личностной тревожности (48-72 балла по опроснику Спилбергера), тип темперамента – меланхолик ($44,4\%$) или холерик (33%).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о действии общего стрессорного стимула на выраженность мигательного рефлекса (еженедельный средний прирост коэффициента мигания более чем на $38,2\%$). В большей степени подвержены следующие категории обучающихся: студенты с высоким уровнем невротизации и личностной тревожности, неуверенные в себе, с типом темперамента меланхолик или холерик.

Кокурина Т.Н., Губаревич Е.А.

КАДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИКРОСТИМУЛЯЦИИ ОРБИТОФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Александров В.Г.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Изучение механизмов центральной регуляции автономных функций является одним из актуальных направлений исследований в физиологии висцеральных систем. Установлено, что области префронтальной коры, в частности инсулярная (ИНС) и инфралабирная (ИФЛ) кора, модулируют активность систем дыхания и кровообращения. Можно предположить, что в контроль этих систем вовлечена и орбитофронтальная кора (ОФК), которая граничит с ИНС и ИФЛ и образует с ними прямые реципрокные связи.

Цель. В острых экспериментах на анестезированных лабораторных крысах проверить гипотезу о том, что ОФК вовлечена в контроль автономных функций и способна модулировать активность систем дыхания и кровообращения.

Материал и методы. Экспериментальные исследования были выполнены на наркотизированных самцах крыс линии Wistar (250-300 г, уретан 1600 мг/кг). При подготовке животного к эксперименту проводили трахеостомию и катетеризацию бедренной артерии. Животное дышало через пневмометрическую трубку, соединенную с пневмотахометром. Артериальный катетер соединяли с датчиком давления, подключенного к мостовому усилителю. Сигналы пневмотахограммы и артериального давления регистрировали и обрабатывали при помощи аппаратно-программного комплекса. Рассчитывали объемно-временные параметры дыхания, среднее артериальное давление (АДср) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). При помощи манипулятора стереотаксического аппарата раздражающий металлический микроэлектрод вводили в ОФК по координатам, рассчитанным по атласу. Индифферентный электрод погружали в мышцы шеи. ОФК стимулировали сериями прямоугольных импульсов тока отрицательной полярности длительностью 20 секунд, частотой 50 имп/с; длительность отдельных импульсов составляла 0,5-1,0 мс, амплитуда 50-200 мкА.

Результаты. Эксперименты показали, что микроэлектростимуляция ОФК вызывает ответы респираторной системы, которые представляли собой характерные изменения паттерна дыхания. Происходило достоверное снижение дыхательного объема и уменьшение общей длительности дыхательного цикла, главным образом за счёт уменьшения длительности выдоха. Это приводило к возрастанию максимальных скоростей воздушных потоков на выдохе и, в меньшей степени, на вдохе. Система кровообращения реагировала на стимуляцию ОФК кратковременным снижением АДср, при практически неизменной ЧСС. Эти эффекты развивались постепенно, достигая максимума, а затем постепенно затухали на фоне продолжающегося раздражения, демонстрируя эффект габитуации. Вместе с тем были выявлены определённые закономерности в распределении ответов систем дыхания и кровообращения внутри ОФК. Так, фокус максимальных реакций системы дыхания располагался в пределах латеральной орбитальной области, а фокус максимальной реакции системы кровообращения – в пределах вентральной орбитальной области.

Выводы. Результаты экспериментов подтвердили выдвинутую гипотезу и доказали возможность вовлечения ОФ коры крысы в контроль систем дыхания и кровообращения. Тот факт, что фокусы максимальных реакций систем дыхания и кровообращения расположены в разных структурных подразделениях ОФК, свидетельствует о сложной внутренней организации представительства висцеральных систем в ОФК и функциональной неоднородности ОФК.

Кочурова А.М., Берг В.Ю., Бутова К.А., Мячина Т.А.

**ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА
НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА ЖЕЛУДОЧКОВ**

(Научные руководители – к.б.н. Копылова Г.В., к.б.н. Щепкин Д.В., к.ф.-м.н. Хохлова А.Д.)

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН
Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Структурно-функциональная неоднородность миокарда на всех уровнях его организации представляет собой необходимое условие обеспечения работы сердца. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из основных причин ремоделирования миокарда, по-разному проявляющегося в разных регионах желудочков сердца (свободные стенки желудочков, межжелудочковая перегородка), обладающих особенностями строения и функции.

Цель. Исследовать динамику цитозольного Ca^{2+} и сократительную функцию кардиомиоцитов свободной стенки левого и правого желудочков и межжелудочковой перегородки в ненагруженном режиме сокращения при СД2.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на самцах крыс Wistar в возрасте 12 недель в соответствии с Директивой 2010/63/EU и одобрены Этическим комитетом ИИФ УрО РАН. Использована стрептозотоцин/никотинамид-индуцированная модель СД2 (Ortiz-Andrade et al., 2008) продолжительностью 6 недель. СД2 подтвержден увеличением концентрации глюкозы и уровня гликозилированного гемоглобина в крови.

Кардиомиоциты выделяли ретроградной перфузией по Лангендорфу с модификацией (Myachina et al., 2019). Изменение концентрации цитозольного Ca^{2+} и динамику ненагруженных укорочений саркомеров регистрировали на системе лазерной сканирующей конфокальной микроскопии Carl Zeiss (LSM 710). Распределение t-тубул оценивали с помощью di-8-ANEPPS (ААТ Bioquest, США). Концентрацию цитозольного Ca^{2+} измеряли с помощью кальций-связывающего флюорофора Fluo 8-AM (ААТ Bioquest, США). Измерения проводили при электрической стимуляции 3 Гц в Ca^{2+} -содержащем растворе Тирод при 36-37 °С.

Характеристики актин-миозинового взаимодействия исследовали в *in vitro* подвижной системе (ИПС) с миозином и нативными тонкими нитями (NTF), содержащими актин, тропонин и тропомиозин, экстрагированными из миокарда.

Результаты. При СД2 увеличилась амплитуда укорочения кардиомиоцитов межжелудочковой перегородки (МжП) и свободной стенки правого желудочка (ПЖ), а для клеток свободной стенки левого желудочка (ЛЖ) изменение было статистически незначимым. При СД2 амплитуда систолического Ca^{2+} в миоцитах ЛЖ и МжП не менялась, а в ПЖ снижалась по сравнению с контрольной группой. Анализ временных параметров укорочения саркомеров и изменения внутриклеточ-

ной концентрации Ca^{2+} показал, что увеличение амплитуды укорочения саркомеров при СД2 сопровождается увеличением времени достижения максимума сокращения и изменениями параметров цитозольного Ca^{2+} . При СД2 в миоцитах МжП, но не ЛЖ и ПЖ увеличилась частота Ca^{2+} спарков. В группе СД2 наблюдалась дезорганизация t-тубулярной сети кардиомиоцитов желудочков, особенно ПЖ, что может объяснять нарушение Ca^{2+} динамики и сократительной функции.

Для исследования изменения актин-миозинового взаимодействия при СД2 была проанализирована Ca^{2+} зависимость скорости скольжения NTF по миозину в ИПС. При СД2 для всех исследуемых регионов на 15-20 % уменьшилась скорость скольжения NTF при насыщающей концентрации кальция и не изменилась Ca^{2+} чувствительность скорости. Замедление скорости скольжения NTF объясняется увеличением экспрессии медленной β -изоформы тяжелой цепи миозина.

Выводы. Нарушение сократительной функции кардиомиоцитов ЛЖ, ПЖ и МжП при СД2 имеет свои особенности, что ведет к изменению неоднородности миокарда на клеточном уровне его организации. Изменение сократимости кардиомиоцитов объясняется нарушением динамики цитозольного Ca^{2+} вследствие дезорганизации t-тубулярной сети кардиомиоцитов и замедлением цикла поперечного мостика миозина.

Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН и поддержаны грантом РФФ № 18-74-10059.

Личкова А.А.

**ПОСТАКТИВАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ
ДЕЛЬТОВИДНЫХ МЫШЦ ЧЕЛОВЕКА
В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ ОПОРЫ, ПЛАВУЧЕСТИ
И НАПРАВЛЕНИЯ ВЕРТИКАЛЬНОГО УСКОРЕНИЯ**

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Мейгал А.Ю.)

Петрозаводский государственный университет, медицинский институт
Петрозаводск, Российская Федерация

Введение. Постактиваационный эффект (ПАЭ, Конштамм-эффект) представляет собой удобную модель визуализации сенсорных воздействий на мышечный тонус, например при позно-тонических рефлексах, действии температуры. С учетом сильного атонического эффекта невесомости, в том числе моделированной, ПАЭ также может зависеть от условий гравитации (весомости) и выраженности антигравитационных реакций. Наша гипотеза заключается в том, что в условиях уменьшения площади или свойств опоры интенсивность ПАЭ увеличивается, при моделировании микрогравитации – уменьшается, а при вертикальном ускорении – зависит от его направления.

Цель. Установить принципы изменения ПАЭ в дельтовидных мышцах при воздействии на человека разных условий опоры, плавучести и вертикального ускорения.

Материал и методы. В исследовании участвовали 12 студентов ПетрГУ (19-22 года, рост 165-175 см, 4 мужчин, 8 женщин). Для индукции ПАЭ в дельтовидных мышцах испытуемый раздвигал руки в стороны против упора в виде ленты, обернутой вокруг талии, в течение 1 мин, после чего расслаблял мышцы, а упор

снимался. Количественный анализ ПАЭ производили при помощи гониометрии (измерения угла в плечевом суставе во фронтальной плоскости) и измерения времени ПАЭ. Учитывали паттерн ПАЭ (длительный, короткий, периодический). Исследовали ПАЭ: 1) в разных условиях опоры (стоя в спокойной стойке, стоя на носочках, сидя, стоя на 20 см слое поролона), 2) в лифте (вертикальное ускорение вверх-вниз), 3) в бассейне (стоя и сидя в воде, лежа на воде).

Результаты. В положении стоя ПАЭ длился 57 ± 60 с (7-140 с), в положении сидя – 31 ± 30 с, стоя на носочках – 37 ± 30 с, на слое поролона – 25 ± 19 с ($p < 0,01$, критерий Фридмана). При движении лифта вниз у 9 из 11 человек увеличился угол в плечевом суставе, то есть ПАЭ усилился ($p < 0,05$). При движении лифта вверх у 5 испытуемых угол отклонения увеличился, у 5 – уменьшился ($p > 0,05$), у 1 – ПАЭ не изменился. В условиях «на плаву» у 4 из 12 человек руки после возникновения ПАЭ «поднимались» над головой и, соприкоснувшись, «опускались» в исходное положение у бедер. В условиях «стоя в бассейне» ПАЭ у 2 человек проявился в виде нескольких «взмахов» (подъема рук значительно выше поверхности воды), у остальных испытуемых руки останавливались на поверхности. Длительность ПАЭ «стоя в воде» – 30 ± 31 с, «на плаву» – 21 ± 14 с ($p < 0,05$), «сидя в воде» – 35 ± 27 с ($p > 0,05$).

Выводы. 1. Во всех положениях, по сравнению с положением стоя, время ПАЭ уменьшилось, что не подтверждает исходную гипотезу о том, что уменьшение устойчивости усиливает ПАЭ. Вполне вероятно, что рефлекторная активность дельтовидных мышц в неустойчивой позе, направленная на динамическое балансирование, «конкурирует» с ПАЭ и поэтому уменьшает его. 2. Во время вертикального ускорения ПАЭ усиливался при движении лифта вниз ($p < 0,05$), что может быть связано с проявлением лабиринтно-тонического рефлекса. 3. В условиях водного бассейна ПАЭ укорачивался, также изменялся паттерн ПАЭ. В целом все исследованные факторы – опоры, ускорения и плавучести специфически повлияли на ПАЭ, что указывает на важность сенсорного взаимодействия и сенсомоторной интеграции в конкретных условиях среды на проявление ПАЭ.

Манаева И.Н.

УРОВЕНЬ ИРИСИНА, SCL11, СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СТАРЫХ КРЫС

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Бондарчук Ю.А.)

Алтайский государственный медицинский университет

Барнаул, Российская Федерация

Введение. Значительное место в патогенезе заболеваний, ассоциированных с возрастом (болезнь Альцгеймера и Паркинсона, поражения сердечно-сосудистой системы), отводят белкам ирисин и SCL11. Нарушения в функционировании микроциркуляторного русла и системы гемостаза являются первопричиной многих возрастных патологий сердечно-сосудистой системы. Для профилактики и предотвращения болезней старости необходимо установить особенности микроциркуляции и системы гемостаза стареющего организма, а также взаимосвязь этих систем с белками, оказывающими влияние на процессы старения.

Цель. Оценить уровень ирисина, SCL11, состояние микроциркуляторного русла и системы гемостаза у старых крыс.

Материал и методы. Исследования выполнены на 40 крысах-самцах линии Wistar, которые были разделены на две группы. Контрольную группу составили 20 молодых особей в возрасте пяти месяцев со средней массой $280,0 \pm 20$ г, опытная группа была представлена старыми двадцатимесячными животными, имеющими массу $535,0 \pm 20$ г. Экспериментальные животные не подвергались никаким воздействиям. Для исследования показателей микроциркуляторного русла использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с анализом амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока на аппарате ЛАКК-02 (НПО «Лазма», Россия). У всех животных для определения концентрации ирисина, хемокина SCL11, показателей системы гемостаза осуществляли забор крови после предварительной наркотизации путем внутрибрюшинного введения раствора телазола из расчета 14 мг/кг массы животного. Содержание белков ирисина и SCL11 выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp (США) на аппарате «Chem Well» (США). В качестве реагентов для оценки системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) с использованием коагулометров «Минилаб» (Россия) и «Тромбостат-2» (Германия). Для статистической обработки результатов исследования использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. Концентрация ирисина у старых животных снижалась на 44 %, в то время как уровень SCL11 возрастал на 169 % по сравнению с контролем. Со стороны микроциркуляторного русла было выявлено снижение показателя микроциркуляции на 7 % и флакса на 46 %. Зарегистрировано снижение активных факторов (эндотелиальные волны на 20 %, вазомоторные волны на 29 %) регуляции микроциркуляции, наряду с увеличением влияния пассивных факторов модуляции (дыхательные на 144 %, пульсовые волны на 278 %). В опытной группе регистрировалось повышение агрегационной функции тромбоцитов на 14 % при неизменном их количестве, а также гиперкоагуляция на внутреннем пути активации плазменного гемостаза. Установлена отрицательная корреляционная связь между хемокином SCL11 и фибриногеном (-0,685) у старых крыс. Параллельно с активацией процессов свертывания наблюдалось снижение антикоагулянтной активности плазмы на 19 % при одновременной активации фибринолиза.

Выводы. Установлено отрицательное влияние возраста на уровень ирисина и SCL11. С увеличением возраста у животных регистрируются спазм мелких артерий, застойные явления в микроциркуляторном русле и склонность к развитию состояния тромботической готовности.

Маршалкина П.С., Проконец Д.А.
**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
И КОНЦЕНТРАЦИЯ БЕЛКА ИРИСИНА У МОЛОДЫХ КРЫС
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ
ДВУХЧАСОВЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Бондарчук Ю.А.)
Алтайский государственный медицинский университет
Барнаул, Российская Федерация

Введение. Одним из актуальных направлений в развитии медицины является поиск немедикаментозных методов сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни людей. Белок ирисин синтезируется во время физической нагрузки и препятствует развитию возрастных заболеваний. В процессе адаптации к физическим тренировкам важная роль принадлежит системе гемостаза, изменение показателей которой может влиять на развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в ответ на физический стресс.

Цель исследования. Поиск оптимального режима физических тренировок, приводящих к увеличению концентрации белка ирисина в крови и сохраняющих гемостазиологические параметры в пределах нормы.

Материал и методы. Исследования выполнены на 54 крысах самцах популяции Wistar в возрасте 12-13 недель, массой 250-300 г, которые были разделены на 4 группы: две контрольные и две опытные. Крысы первой контрольной группы ежедневно помещались в индивидуальные отсеки выключенного тредбана на 2 часа в течение 30 дней. Во второй контрольной группе крысы находились в отсеках выключенного тредбана 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) по 2 часа в день в течение 30 дней. Таким образом, животные контрольных групп не подвергались физическим тренировкам. Крысы, составлявшие опытные группы, тренировались в тредбане путем принудительной ходьбы со скоростью 6-8 м/мин на протяжении 2 часов в течение 30 дней в двух разных режимах: животные первой опытной группы подвергались ежедневным физическим тренировкам, крысы второй опытной группы тренировались в режиме 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница). Содержание ирисина выявляли методом ИФА. Оценку гемостатического потенциала крови у животных производили методом низкочастотной пьезотромбоэластографии, на аппарате АРП-01М «Меднорд», а также с помощью интегрального метода калиброванной автоматизированной тромбографии по Н.С. Hemker.

Результаты. В первой опытной группе уровень ирисина увеличивался на 130 %, а также наблюдались признаки гиперкоагуляции. По данным пьезотромбоэластографии регистрировалось уменьшение времени свертывания (t_3) на 34 %, времени достижения максимальной амплитуды (t_5) на 35 % и снижение показателя интенсивности полимеризации сгустка (ИПС) на 50 %. Признаки нарастания тромбинемии наблюдались по данным калиброванной автоматизированной тромбографии, что проявлялось в повышении эндогенного тромбинового потенциала (ETP) на 24 %, пиковой концентрации тромбина (Peak) на 13 % и укорочении времени достижения максимальной концентрации тромбина ($ttPeak$) на 6 %. Во второй опытной группе концентрация ирисина повышалась на 225 %, при этом признаки гиперкоагуляции отсутствовали.

Выводы. Для повышения концентрации белка ирисина в плазме крови наиболее эффективным режимом физических нагрузок является принудительная ходьба в тредбане в течение 2 часов со скоростью 6-8 м/мин 3 раза в неделю на протяжении 30 дней. При этом данный режим тренировок не вызывает отклонений показателей системы гемостаза от нормальных значений.

Мезенчук А.И.

РЕЗУЛЬТАТЫ СПОРТИВНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА ПРИ ЗАНЯТИЯХ НА БАТУТЕ

(Научный руководитель – д.б.н. Кубряк О.В.)

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина
Москва, Российская Федерация

Введение. Сегодня занятия на батуте в качестве средства реабилитации и физического развития – популярная и востребованная практика. Вероятный положительный эффект может быть связан со стимуляцией вестибулярных ядер, активацией нейромышечных связей под действием упражнений на нестабильной опоре, актуализирующих необходимость быстрых сенсорных и координационных адаптаций. Упражнения на спортивном батуте рассматривались здесь как вариант оздоровительной программы для детей с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Цель. Оценить результаты спортивно-физиологического тестирования у детей с РАС после стандартизованного курса занятий на батуте по программе АНО «Школа Героев».

Материал и методы. Для анализа использовались результаты типового в тренерской практике спортивно-физиологического тестирования, полученные в выборке из 39 детей-участников физкультурно-оздоровительной программы АНО «Школа героев» из 24 занятий в течение 2 месяцев. Тренерами трехкратно (перед началом, в середине и после курса) проводилось тестирование, состоящее из 9 контрольных упражнений (КУ), обозначенных буквами от «А» до «И» в разделе «Результаты». Использовалась стандартизованная 5-балльная шкала, кроме упражнения «прыжки в длину» с оценкой в сантиметрах (см). Подготовка таблиц, диаграмм динамики индивидуальных показателей в ходе каждого КУ, а также диаграмм частотного определения встречаемости оценок – в MS Excel 2019. Также для каждого КУ рассчитывали медианы и средние показателей группы с доверительными интервалами при $\alpha=0,05$. Оценка статистической значимости различий в связанных выборках – непараметрический критерий Вилкоксона, программа SPSS Statistics.

Результаты. Динамика средних в группе для каждого КУ:

КУ А (приставной шаг): в начале – $4,12 \pm 0,53$, в середине – $4,54 \pm 0,41$, в конце – $4,42 \pm 0,38$.

КУ Б (связка с визуальной поддержкой), соответственно: $3,96 \pm 0,51$; $4,72 \pm 0,27$; $4,61 \pm 0,31$.

КУ В (шведская стенка), соответственно: $4,71 \pm 0,24$; $4,93 \pm 0,09$; 5.

КУ Г (подъём по лестнице), соответственно: $4,62 \pm 0,4$; $4,76 \pm 0,32$; $4,93 \pm 0,1$.

КУ Д (проба Ромберга), соответственно: $3,97 \pm 0,6$; $4,33 \pm 0,38$; $4,78 \pm 0,18$.

КУ Е (ловля мяча), соответственно: $4,11 \pm 0,58$; $4,42 \pm 0,37$; $4,78 \pm 0,18$.

КУ Ж (броски мяча от груди), соответственно: $4,23 \pm 0,53$; $4,39 \pm 0,45$; $4,82 \pm 0,2$.

КУ З (тест «Кольцо»), соответственно: $2,88 \pm 0,74$; $3,97 \pm 0,41$; $3,7 \pm 0,53$.

КУ И (прыжки в длину), соответственно: $59,61 \pm 11,67$; $64,39 \pm 12,26$; $50,74 \pm 13,48$.

Групповая оценка с помощью критерия Вилкоксона выявила статистически значимые улучшения (при $p < 0,05$) в упражнениях Б, В, Е.

Выводы. Прогресс участников наблюдался в выполнении сложнокоординационных КУ, статистически значимый – в упражнениях «связка с визуальной поддержкой», «шведская стенка», «ловля мяча», что можно рассматривать как указание на положительный результат курса. Следует отметить, что применявшиеся контрольные тесты хотя и являются типичными для спортивных школ, но обладают рядом недостатков – элемент субъективности и малый диапазон изменений шкалы. Это определяет потребность разработки и применения более совершенных методик для оценки занятий на батуте.

Милтых И.С.¹, Юрченко О.О.², Рябиков В.В.¹, Тимирбаева Я.Д.¹

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВНУТРИОРГАНЫХ РАЗВЕТВЛЕНИЙ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Зенин О.К.)

¹Пензенский государственный университет

Пенза, Российская Федерация

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Донецк, Украина

Введение. Проблема функциональной анатомии сосудистых разветвлений была сформулирована Wilhelm Roux в 1878 году. Установлена тесная связь между величиной угла разветвления оптимальной сосудистой дихотомии и диаметрами просветов материнского ствола и дочерних ветвей, получившая в литературе название «правила Ру». Оптимальные дихотомии построены на основе принципа минимальных энергетических затрат и биологического материала. Cecil D. Murray, применив изящный математический подход, позволяющий избежать сложных вычислений, предложил математические уравнения, количественно описывающие «правила Ру» и позволяющие рассчитать угол между сегментами, составляющими оптимальную дихотомию.

Цель. Проверить возможность применения уравнений Мюррея для описания дихотомий внутриорганных артериального русла почки.

Материал и методы. Материалом для исследования послужила ранее полученная база препаратов артериальных русел 32 почек, людей разного пола и возраста. Для визуализации русла использовали микротомограф BRUKER SkyScan 1178, с программным пакетом blender и библиотеки NeuroMorph Measuring tools. Морфометрии были подвергнуты 4621 артериальные дихотомии, составляющие 13 генерации и расположенные на 22-х уровнях деления русла. Измеряли диаметр материнского (D) и дочерних сегментов (d_{\max} и d_{\min}), их длины (L, l_{\max} и l_{\min}). Статистический анализ проводили с применением IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Все изученные параметры проверяли на нормальность распределения. Для дальнейшего статистического анализа использовали непараметрические критерии.

Результаты. Обнаружено, что дихотомии 0-го вида – $D-d_{\max}-d_{\min}=0$ – составляют 13 %, 1-го вида – $D-d_{\max}-d_{\min}<0$ – 56 %, 2-го вида – $D-d_{\max}-d_{\min}>0$ – 31 % (от общего количества дихотомий). Установлены уравнения регрессии, описывающие закономерности расположения дихотомий разного вида по поколениям (например, 0-го вида, $y=0,02x^{1,17}$, $R^2=0,94$, где y – %, x – номер генерации) и уровням деления (например, 0-го вида, $y=-0,2\ln(x)+1,08$, $R^2=0,5$, где y – %, x – уровень деления). Кроме того, установлено, что генерация дихотомий 1-го вида не является однородной. Она включает 4 структурно-различных типов дихотомий. Из них преобладают дихотомии 1-го типа ($D \neq d_{\max} \neq d_{\min}$) – 53 % и 3-го ($D \neq d_{\min}; d_{\min}=d_{\max}$) – 35 %, а дихотомии 2-го ($D \neq d_{\min}; D=d_{\max}$) и 4-го ($D=d_{\min}=d_{\max}$) типов составляют 10 % и 2 % (от дихотомий 1-го вида) соответственно. Для дихотомий структурно-различных типов также прослеживаются строгие закономерности расположения по поколениям (например, 3-й тип: $y=0,12x^{0,68}$, $R^2=0,9$, где y – %, x – номер генерации) и уровням деления (например, 3-й тип: $y=0,18\ln(x)-0,06$, $R^2=0,42$, где y – %, x – уровень деления) внутриорганного артериального русла почки.

Выводы. Полученные результаты противоречат основному постулату «Правила Ру» – $D^{\xi}=d_{\max}^{\xi}+d_{\min}^{\xi}$. Обычно дихотомии, для которых неприменима эта теория, относят к «аномальным». Однако наличие большого количества таких дихотомий (66 % от общего количества дихотомий), их строгое расположение по поколениям и уровням деления русла говорит о том, что существуют другие принципы строения оптимального артериального русла, в частности почек, которые не связаны с макроскопическими характеристиками потока крови, а, возможно, зависят от локальной структуры потока. Все это говорит в пользу необходимости более детального изучения морфологии внутриорганного артериального русла почки и формулирования новых правил оптимальности его строения.

Проект реализуется при поддержке Фонда содействия развитию институтов гражданского общества в ПФО.

Образцова Л.А.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ХЕМОКИНА CCL11 И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВКАХ У СТАРЫХ КРЫС

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Бондарчук Ю.А.)

Алтайский государственный медицинский университет

Барнаул, Российская Федерация

Введение. Умеренные физические тренировки способствуют продлению периода активного долголетия, тогда как при физическом перенапряжении возможны изменения со стороны различных органов и систем, среди которых особое место занимает система гемостаза. Особенно подвержены таким осложнениям люди пожилого возраста. Актуальным является поиск немедикаментозных методов сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни. В 2011 году был открыт хемокин CCL11, получивший название «белка старости». Увеличение концентрации хемокина CCL11 и растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови может служить маркером тромбинемии и ДВС-синдрома.

Цель. Поиск оптимального режима физических тренировок, не приводящих к увеличению концентрации хемокина CCL11 в крови и сохранению гемостазиологических параметров в пределах нормы.

Материал и методы. В качестве объекта исследования выступали 40 белых крыс мужского пола линии Wistar возрастом 20-21 недели. Животные контрольной группы не подвергались физическим нагрузкам. Крысы опытных групп тренировались в тредбане путем принудительной ходьбы со скоростью 6-8 м/мин в течение 30 дней в разных режимах: животные 1-й опытной группы подвергались ежедневным физическим тренировкам в течение 2 часов, крысы 2-й опытной группы – физическим тренировкам в течение 2 часов в режиме 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница), животные 3-й опытной группы – ежедневным физическим тренировкам в течение 8 часов. У всех экспериментальных животных для определения концентрации хемокина CCL11 и показателей системы гемостаза по истечении 30 дней осуществляли забор крови из печеночного синуса после предварительной наркотизации путем внутрибрюшинного введения раствора телазола из расчета 14 мг/кг массы животного. Для статистической обработки результатов исследования использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для всех тестов статистически достоверными считались различия, уровень значимости которых отвечал условию $p < 0,05$.

Результаты. Результаты проведенного иммуноферментного анализа показали, что у животных 1 и 2 опытных групп, тренировавшихся в течение двух часов, концентрация хемокина CCL11 в сыворотке достоверно не отличалась от контроля. В 3 опытной группе после ежедневных 8-часовых тренировок уровень CCL11 достоверно увеличивался на 60 %. У животных 1 опытной группы наблюдались гиперкоагуляция по внутреннему пути плазменного гемостаза и активация на конечном этапе свертывания, концентрация РФМК повышалась в 2 раза. У животных 2 опытной группы параметры системы гемостаза не отличались от контроля. Животные 3 опытной группы отреагировали на ежедневные 8-часовые тренировки гиперкоагуляцией на внешнем и внутреннем пути активации плазменного гемостаза и гиперкоагуляцией на конечном этапе свертывания, уровень РФМК повышался в 4 раза. Ситуация усугублялась угнетением антикоагулянтной системы на фоне угнетения фибринолиза.

Выводы. Наиболее эффективным режимом физических нагрузок для старых животных является ходьба в тредбане в течение 2 часов со скоростью 6-8 м/мин 3 раза в неделю на протяжении 30 дней. Данный режим не вызывает увеличения концентрации хемокина CCL11 и сохраняет показатели системы гемостаза в пределах нормы.

Полозова А.В.^{1,2}, Иващенко М.Н.¹, Метелин В.Б.^{2,3}

ИНТЕРФЕРЕНЦИОННАЯ МИКРОСКОПИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ МЕКСИКОРА И ЦИТОФЛАВИНА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

(Научный руководитель – д.б.н. Дерюгина А.В.)

¹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского

Нижегород, Российская Федерация

²Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского

Москва, Российская Федерация

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) приводит к микроциркуляторным и морфологическим нарушениям, снижению перфузии тканей, доставке энергетических субстратов и кислорода к тканям в ответ на развивающуюся гипоксию. Известно, что одной из причин усиления тканевой гипоксии может быть изменение структуры мембраны эритроцита, которая оказывает влияние на транспорт кислорода. Применение препаратов – производных янтарной кислоты (мексикор и цитофлавин) оказывает мембранопротекторное действие, однако их влияние на наноструктуру не изучено.

Цель. Исследование прижизненного морфофункционального состояния мембраны эритроцитов в посттравматический период ЧМТ при действии мексикора и цитофлавина методом интерференционной микроскопии.

Материал и методы. Животным моделировали закрытую ЧМТ, путем свободного падения груза. В течение 10 дней ежедневно внутрибрюшинно 1 группе вводили мексикор (8 мг/кг), 2 группе – цитофлавин (0,2 мл/кг), 3 группе – физиологический раствор в том же объеме. В работе исследовали фазово-интерференционный профиль эритроцитов методом лазерной модуляционной интерференционной микроскопии на микроскопе МИМ-340 с помощью неинвазивно полученных 3D-наноизображений мембран эритроцитов в режиме реального времени. Результаты обрабатывали статистически с помощью программ BIOSSTAT и Microsoft Excel.

Результаты. В ходе экспериментального исследования на модели ЧМТ крыс было установлено, что острый период ЧМТ характеризовался значительным увеличением количества стомато- и эхиноцитов, возрастанием сферичности клеток, количества спикул и шипов на поверхности мембран эритроцитов на фоне снижения дискоцитов. Типичный фазовый портрет эритроцитов в острый посттравматический период ЧМТ характеризовался увеличением геометрических размеров на фоне снижения деформируемости клеток. В ходе проведения сравнительной цитопротекторной терапии отмечалось уменьшение числа стоматоцитов, эхиноцитов, дегенеративно-измененных форм, увеличение числа эритроцитов дискоидальной формы как при действии цитофлавина, так и мексикора. При этом анализ поверхности и формы эритроцитов методом интерференционной микроскопии позволил выявить особенности действия данных препаратов. При действии мексикором с 3 суток исследования отмечали восстановление геометрических параметров эрит-

роцитов в сторону уменьшения, появление двояковогнутости, но до конца периода исследования сохранялись эритроциты эхиноцитарной формы. При действии цитофлавина с 7 суток исследования отмечалась тенденция сохранения обратимо-трансформированных эритроцитов.

Вероятно, различие в восстановлении наноструктуры эритроцитов обусловлено различными точками приложения исследуемых соединений. Возможным механизмом действия мексикора является его влияние на снижение окислительных и повышение метаболических показателей эритроцитов. Данное положение подтверждено ранее проведенными исследованиями, свидетельствующими о снижении ПОЛ и усилении активности процессов гликолиза с 3 суток посттравматического периода при действии мексикора. Действие цитофлавина в меньшей степени реализуется через процессы, связанные с липопероксидацией, и, вероятно, обусловлено с механизмами изменения поверхностного заряда в посттравматический период ЧМТ.

Выводы. Использование интерференционной микроскопии позволяет визуализировать нанодинамику эритроцитов, что дает дополнительную информацию о механизмах действия мексикора и цитофлавина в посттравматический период ЧМТ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 19-34-90081.

Прокопец Д.А., Маршалкина П.С.
**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
И КОНЦЕНТРАЦИИ ХЕМОКИНА ССL11 У КРЫС
ПРИ СУТОЧНОМ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Бондарчук Ю.А.)
Алтайский государственный медицинский университет
Барнаул, Российская Федерация

Введение. Грызуны используют ультразвуковые волны в качестве средства коммуникации, следовательно, ультразвуковые волны способны нести информацию и принимать участие в формировании психоэмоционального стресса. Показатели гемостаза используются не только как критерии развития стресса, но и в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Содержание хемокина ССL11 резко возрастает при шизофрении, болезни Альцгеймера, нейровоспалительных расстройствах, а также при атеросклерозе, онкологических и других заболеваниях.

Цель. Выявить и сравнить изменения микроциркуляторного русла, системы гемостаза и концентрации белка ССL11 у молодых и старых крыс после 24-часового ультразвукового воздействия.

Материал и методы. Исследования выполнены на 24 молодых крысах-самцах (12-13 недель) и 24 старых (20-21 неделя) крысах-самцах линии Wistar. Излучатели ультразвуковых волн устанавливали в вертикальной позиции на расстоянии 10 см с двух сторон от боковых стенок клетки. Опытных животных подвергали 24-часовому ультразвуковому воздействию с помощью генератора-репеллента «Филин». Уровень звукового давления составлял 89,0 дБ, плотность

потока мощности или сила ультразвуковых колебаний – $7,73 \pm 0,03$ Вт/см². Для оценки системы гемостаза использовали параметры, характеризующие сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, а также интегральный метод исследования – тромбоэластометрия. Уровень белка CCL11 оценивали методом ИФА.

Результаты. 24-часовое ультразвуковое воздействие у молодых животных сопровождалось гиперкоагуляцией по внешнему и внутреннему пути и на конечных этапах плазменного гемостаза. Зафиксированная гиперкоагуляция усугублялась выраженным угнетением антикоагулянтной системы. После 24-часового ультразвукового воздействия у старых животных, по сравнению с контрольными крысами, отмечалась гиперкоагуляция на конечных этапах свертывания, уровень фибриногена в опытной группе увеличивался на 25 %, а выявленная гиперкоагуляция сопровождалась угнетением активности антикоагулянтной активности. При сравнении двух опытных групп у старых животных регистрировалась активация агрегационной функции тромбоцитов на 14,9 % по сравнению с таковыми показателями у опытных молодых крыс. Протромбиновое время в группе старых особей увеличивалось на 34,5 %. На конечных этапах свертывания наблюдалась более выраженная гиперкоагуляция у старых крыс с более выраженным угнетением антикоагулянтной системы. По данным тромбоэластографии – укорочение времени формирования сгустка на 49 % по сравнению с опытной группой молодых крыс.

Уровень CCL11 не изменялся после суточного ультразвукового воздействия в группе молодых животных, в то время как старые животные отреагировали на психоэмоциональный стресс снижением концентрации хемокина CCL11 на 47 %. Концентрация CCL11 не имела достоверных отличий между опытными группами.

Выводы. Воздействие в течение 24-х часов ультразвуковых волн, распространяющихся в воздушной среде, приводит к однонаправленным изменениям в системе гемостаза старых и молодых крыс, что подтверждается как данными тромбоэластографии, так и рутинными методами исследования. У старых крыс выявлены большая склонность к гиперкоагуляции и большее угнетение антикоагулянтной системы. Снижение концентрации хемокина CCL11 выявлено только у старых крыс. Достоверных изменений в сравнении опытных групп не наблюдалось.

Сенин А.Л., Громова Л.В.

МЕМБРАННОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ ПРИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА У КРЫС С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ЭНТЕРОКОККОВ

(Научный руководитель – д.б.н. Громова Л.В.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В последнее время в качестве средств для лечения и профилактики кишечных дисбиозов всё большее применение находят пробиотические бактерии. Вместе с тем, несмотря на большие успехи в этом направлении, остаётся недостаточно изученным вопрос об особенностях влияния конкретных пробиотических штаммов на мембранное пищеварение, играющее важную роль в общем метаболизме пищевых веществ.

Цель. Сопоставление влияния пробиотических штаммов *Enterococcus faecium* L3 и *Enterococcus faecium* 1-35 на активности мембранных пищеварительных фер-

ментов в кишечнике крыс при дисбиозе, индуцированном антибактериальными препаратами.

Материал и методы. Эксперименты проводили на крысах Вистар (самцы, масса тела 200-250 г). Дисбиоз кишечника у крыс вызывали введением антимикробных препаратов (ампициллин и метронидазол), ингибирующих рост большинства представителей микробиоценоза кишечника у млекопитающих. В двух опытных группах О1 и О2 и в первой контрольной группе (К1) в течение первых трех дней крысам ежедневно вводили ампициллин и метронидазол (внутрижелудочно, по 15 и 10 мг на одно животное соответственно). Затем в течение 14 дней животным в группах О1 и О2 вводили, соответственно, *E. faecium* L3 и *E. faecium* 1-35 в дозе 8 lg КОЕ/мл, а в контрольных группах К1 и К0 (без антимикробных препаратов) – дистиллированную воду. Через 3 и 14 дней от начала введения пробиотиков у животных (после их декапитации) отбирали пробы слизистой оболочки и химуса из различных отделов тонкой кишки (двенадцатиперстная, тощая, подвздошная) и из толстой кишки для определения в них активности кишечных пищеварительных ферментов: щелочной фосфатазы, аминопептидазы N и мальтазы по общепринятым биохимическим методикам.

Результаты. Через 3 дня после отмены антимикробных препаратов, у крыс в группе К1 (по сравнению с группой К0) в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки были достоверно повышенными активности щелочной фосфатазы, аминопептидазы-N и мальтазы, а в химусе толстой кишки – активность щелочной фосфатазы. Введение в течение трёх дней *E. faecium* L3 в группе О1 приводило к снижению аминопептидазы-N (на 43,4 %, $P < 0,05$) и к проявлению тенденций к снижению активностей щелочной фосфатазы и мальтазы в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки по сравнению с группой К1. На этом же сроке после введения пробиотика *E. faecium* 1-35 в группе О2 активности всех исследованных ферментов в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки снижались незначительно по сравнению с группой К1. Через 14 дней активности указанных ферментов в группах К1, О1 и О2 в слизистой оболочке и химусе кишечника в основном восстанавливались до соответствующих значений в группе К0. Однако в группе О2 активность щелочной фосфатазы, будучи повышенной в 2 раза по сравнению с контролем К0, через 3 дня после применения *E. faecium* 1-35, через 14 дней была снижена по сравнению с этим контролем на 34,6 %.

Выводы. На экспериментальной модели дисбиоза у крыс показано, что применение пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 в течение 14 дней приводит к более быстрому по сравнению с *E. faecium* 1-35 восстановлению активностей щелочной фосфатазы, аминопептидазы N и мальтазы в кишечнике. Снижение активности щелочной фосфатазы в химусе толстой кишки после применения в течение 14 дней *E. faecium* 1-35 может указывать на повышенный риск развития в кишечнике воспалительного процесса.

Сергушкина М.И., Зайцева О.О., Худяков А.Н., Соломина О.Н.
ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВ НА ПРОБИОТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ
ЛАКТОБАКТЕРИЙ

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Полежаева Т.В.)

Коми научный центр Уральского отделения РАН

Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Киров, Российская Федерация

Введение. Наиболее частым осложнением при лечении короновирусной инфекции COVID-19 является нарушение нормальной работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диспепсия, дисбактериоз, хронические патологии кишечника, аллергия, дерматиты являются последствиями применения антибиотиков широкого спектра. Для восстановления облигатной микрофлоры применяют ряд лекарственных препаратов, действие которых длительно и не всегда эффективно. Известно, что пектины усиливают защитные барьерные свойства слизистых оболочек и могут быть использованы для лечения повреждений ЖКТ после и во время инфекционных заболеваний. В связи с этим, в настоящее время крайне актуально выявить способность пектинов влиять на действие известных пробиотиков (лактобактерии, бифидобактерии и др.) с целью усиления их лечебного действия.

Цель. Изучить способность пектинов влиять на адгезию лактобактерий штамма *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 и *Lactobacillus fermentum* 90T-C4 к клеткам.

Материал и методы. В качестве культуры микроорганизмов использовали препарат «Лактобактерин». Взвесь микроорганизмов готовили в изотоническом растворе хлорида натрия в концентрации 10^9 КОЕ/мл. Адгезивные свойства изучали согласно методике В.И. Брилиса (1986). В работе использовали пектины: зостеран, яблочный и Е-440 в концентрациях – 1,2 %; 0,6 %; 0,3 %; 0,15 %. Эритроциты смешивали с одним из пектинов 1:1 в указанных концентрациях. Полученную смесь в объеме 100 мкл смешивали со 100 мкл микроорганизмов и инкубировали при +37 °С в течение 30 мин, регулярно встряхивая. После этого готовили мазок, высушивали и окрашивали по методу Май-Грюнвальда и Романовского. Изучение адгезии проводили с использованием светового микроскопа с подсчетом 100 эритроцитов. Оценивали результаты опыта по индексу адгезивности микроорганизма, который характеризует среднее количество микробных клеток на одном участвующем в адгезивном процессе эритроците и по коэффициенту участия эритроцитов – процент эритроцитов, имеющих на своей поверхности адгезированные микробные клетки. Общее количество исследований с каждым пектином в указанных концентрациях составило 120.

Результаты. Установлено, что в присутствии используемых пектинов в клеточной среде индекс адгезивности лактобактерий не изменяется. Однако коэффициент участия эритроцитов в среде пектина зостерана в концентрации 0,3 % статистически значимо увеличивается с $38 \pm 7,57$ % до $47 \pm 9,64$ %, что, вероятно, обусловлено уникальным строением молекулы зостерана, очень низкой степенью его метоксилирования, высокой молекулярной массой.

Выводы. Пектин из морской травы – зостеран, повышает адгезивную способность клеток и может быть использован в качестве пребиотика, способствующего

более быстрому и эффективному восстановлению нормальной микрофлоры кишечника после перенесенного инфекционного заболевания.

Симонова Р.А.¹, Бутова К.А.², Мячина Т.А.^{1,2}, Кочурова А.М.²
ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ
НА ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ
В КАРДИОМИОЦИТАХ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ

(Научные руководители – к.ф.-м.н., доц. Хохлова А.Д.,
к.б.н. Копылова Г.В., к.б.н. Щепкин Д.В.)

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

²Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Эстрогены играют значительную роль в регуляции сократительной функции миокарда. Недостаток эстрогенов приводит к ремоделированию камер сердца на всех уровнях его организации. Данные о влиянии дефицита эстрогенов на механическую функцию предсердий отсутствуют.

Цель. Сравнить влияние дефицита эстрогенов на сократительную функцию одиночных кардиомиоцитов левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Эксперименты проводили на самках крыс линии Вистар возрастом 18-19 недель в соответствии с Директивой 2010/63/EU. Дефицит эстрогенов моделировали посредством билатеральной овариэктомии (OVX). Контрольная группа (Sham) была подвергнута ложной операции без удаления яичников. В результате OVX концентрация 17β -эстрадиола в плазме крови крыс уменьшилась в 2 раза.

Через 6 недель после OVX одиночные кардиомиоциты получали методом ретроградной перфузии сердца по Лангендорфу с модификациями (Myachina et al., 2019). Потенциал действия (ПД), изменение концентрации цитозольного Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) и динамику ненагруженных укорочений саркомеров регистрировали при помощи системы лазерной сканирующей конфокальной микроскопии (LSM 710, Carl Zeiss) при частотах электрической стимуляции 1-4 Гц при 36-37 °С. Для регистрации ПД и визуализации Т-тубул использовали потенциал-чувствительный краситель di-8-ANEPPS, а для оценки параметров $[Ca^{2+}]_i$ и диастолических кальциевых спарков – Ca^{2+} -чувствительный флуорофор fluo-8-AM.

Актин-миозиновое взаимодействие изучали на изолированных белках (миозин и нативные тонкие нити, содержащие актин, тропонин и тропомиозин) в *in vitro* подвижной системе (Shcherkin et al., 2017). Степень фосфорилирования белков определяли гель-электрофорезом с окрашиванием Pro-Q Diamond и SYPRO Ruby (Thermo Fisher Scientific).

Результаты. После OVX незначительно уменьшилась амплитуда ПД и статистически значимо увеличилась длительность ПД на уровне 50 % реполяризации кардиомиоцитов и ЛП, и ЛЖ. У OVX крыс была нарушена упорядоченность Т-тубулярной системы, как в клетках ЛП, так в клетках ЛЖ.

В OVX группе амплитуда $[Ca^{2+}]_i$ в миоцитах ЛЖ была выше по сравнению с Sham группой. После OVX амплитуда укорочений саркомеров кардиомиоцитов в ЛП увеличилась, а в ЛЖ не изменилась. У OVX крыс по сравнению с Sham груп-

пой время 50 % спада $[Ca^{2+}]_i$ и время достижения максимума укорочения саркомеров было достоверно меньше только в клетках ЛЖ. После OVX амплитуда Ca^{2+} спарков увеличилась и в ЛЖ, и в ЛП, а частота их возникновения увеличилась только в ЛЖ.

После OVX в миокарде увеличилась экспрессия быстрой α -изоформы тяжелой цепи миозина, и в ЛП увеличилась кинетика поперечного мостика миозина. После OVX в ЛЖ и ЛП по-разному изменилась степень фосфорилирования белков толстой и тонкой нитей. Изменения степени фосфорилирования белков привели к уменьшению кальциевой чувствительности актин-миозинового взаимодействия в ЛЖ.

Выводы. Дефицит эстрогенов по-разному влияет на сократительную функцию левого желудочка и левого предсердия как на молекулярном, так и на клеточном уровнях организации миокарда. В большей степени изменяются характеристики электромеханического сопряжения желудочка, что ведет к уменьшению различий в амплитудных и временных характеристиках сокращения кардиомиоцитов желудочка и предсердия. Изменения характеристик сокращения кардиомиоцитов предсердий и желудочков при недостатке эстрогенов может объясняться изменением степени фосфорилирования белков саркомера и параметров актин-миозинового взаимодействия.

Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН и поддержаны грантом РФФИ № 20-315-70006.

Тишкова М.В., Кривой И.И.

**ПРЕВЕНТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ УАБАИНА
В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ
ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ**

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Кравцова В.В.)

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Активность Na,K-АТФазы критически важна для поддержания электрогенеза, возбудимости и работоспособности скелетной мышцы. Известно, что различные виды нарушения двигательной активности, включая условия моделирования микрогравитации, приводят к деполяризации волокон опорной камбаловидной мышцы за счет нарушения функционирования Na,K-АТФазы. Кроме того, специфический лиганд Na,K-АТФазы уабаин, в высоких концентрациях блокирующий активность Na,K-АТФазы, в субнанолярных концентрациях, соответствующих уровню циркулирующего эндогенного уабаина, способен её активировать.

Цель. Исследовать способность превентивного введения экзогенного уабаина модулировать электрогенез камбаловидной мышцы крысы при нарушении двигательной активности в условиях моделирования гравитационной разгрузки.

Материал и методы. Опыты проводили на изолированных нервно-мышечных препаратах камбаловидных мышц крысы. В качестве лабораторной модели гравитационной разгрузки использовали широко применяемый метод антиортостатического вывешивания задних конечностей крысы. Применяли микроэлектродную технику внутриклеточной регистрации мембранного потенциала покоя. Был

применен протокол хронического внутрибрюшинного введения убаина крысам в течение 4-х суток в дозе 1 мкг/кг/сутки, что, по данным литературы, двукратно повышает уровень циркулирующего убаина в крови крыс. В контрольной группе проводили только инъекции физиологического раствора 0,9 % NaCl, во второй группе вводили 0,9 % NaCl с последующим вывешиванием в течение 6 ч, в третьей – убаин с последующим аналогичным вывешиванием. Концентрацию глюкозы в крови измеряли при помощи биохимического анализатора Accu-Chek Active. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы ORIGIN 6.1. Условия содержания животных и приемы работы с ними соответствовали нормам международного и российского законодательства.

Результаты. В контрольной группе крыс величина мембранного потенциала покоя в постсинаптическом районе сарколеммы камбаловидной мышцы составила $-77,2 \pm 0,5$ мВ. Вывешивание крыс в течение 6 ч приводило к деполяризации мембраны величиной 6,4 мВ ($P < 0,01$), что соответствует данным литературы. Превентивное введение убаина частично, но достоверно ($P < 0,01$) предотвращало деполяризацию мембраны в условиях последующего вывешивания, по предварительным данным, за счет увеличения электрогенной активности Na,K-АТФазы. Превентивное введение убаина также стабилизировало уровень глюкозы в плазме крови, который был снижен после вывешивания. Кроме того, в отдельных опытах было показано, что аналогичное превентивное введение убаина снижало скорость нарастания концентрации глюкозы в крови после однократной инъекции глюкозы (2 г/кг). Механизм этих эффектов остается неясным, но косвенно подтверждает данные литературы о связи между функционированием Na,K-АТФазы и уровнем глюкозы в крови.

Выводы. Впервые в условиях *in vivo* показана способность циркулирующего убаина модулировать электрогенную активность Na,K-АТФазы и мембранный потенциал покоя скелетной мышцы, а также нормализовать уровень глюкозы в крови, что может быть основой протективных свойств убаина в условиях моделирования гравитационной разгрузки.

Работа поддержана грантом РФФИ 18-15-00043.

Туманова Т.С.^{1,2}, Маркова А.Ю.^{1,2}

ДЕКСАМЕТАЗОН УСТРАНЯЕТ МОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ИНСУЛЯРНОЙ КОРЫ НА БАРОРЕФЛЕКС

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Александров В.Г.)

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В регуляцию функций висцеральных систем вовлечены различные области центральной нервной системы. Среди таких областей выделяют островковую, или инсулярную, кору (ИНС), входящую в состав автономной (висцеральной) коры. Предыдущими исследованиями показано, что инсулярная кора крысы содержит представительство системы кровообращения и способна оказывать модулирующее влияние на барорефлекс. Вместе с тем установлено, что повышение системного уровня глюкокортикоидных гормонов (ГК) в организме (например,

во время стрессовых ситуаций) оказывает влияние на состояние кардиоваскулярной системы и, в частности, на силу барорефлекса.

Цель. Проверка гипотезы, согласно которой высокий уровень глюкокортикоидных гормонов может влиять на способность инсулярной коры модулировать барорефлексы.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на самцах крыс линии Wistar (n=21, анестетик – уретан, ВБ, 1600 мг/кг). Хирургическая подготовка включала катетеризацию бедренной артерии и вены. Регистрировали артериальное давление, рассчитывали среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Барорефлексы тестировали путем введения фенилэфрина, который является синтетическим аналогом адреналина. Фенилэфрин действует на α -адренорецепторы кровеносных сосудов, повышая периферическое сопротивление, вызывая кратковременное повышение артериального давления и рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений. Через трепанационное отверстие в инсулярную кору погружали металлический микроэлектрод. Электрическую стимуляцию инсулярной коры производили монополярно, серией импульсов, продолжительностью 20 с. Длительность одного импульса составляла 1 мс, амплитуда 75-150 мкА, частота следования 50 имп/с. Производилась оценка влияния глюкокортикоидных гормонов на эффекты стимуляции инсулярной коры. Повышение системного уровня кортикостероидов моделировали путем введения синтетического ГК дексаметазона (ДМ).

Результаты. Было установлено, что микроstimуляция инсулярной коры вызывает кратковременное падение артериального давления как в контрольных экспериментах, так и на фоне дексаметазона. В контрольных экспериментах барорефлексы оставались стабильными в течение всего времени опыта. Стимуляция ИНС не вызывала достоверных изменений силы барорефлекса. На фоне ДМ происходило усиление барорефлекторной чувствительности. Повышение системного уровня дексаметазона приводило к усилению эффектов фенилэфрина, что можно объяснить влиянием ДМ на адренорецепторы сосудов, и увеличению их сродства к адреномиметикам. При стимуляции инсулярной коры на фоне повышенного системного уровня дексаметазона происходит ослабление барорефлекса, т.е. дексаметазон устраняет модулирующее влияние коры на барорефлексы.

Выводы. Таким образом, установлено, что повышенный уровень глюкокортикоидов может устранять модулирующий эффект инсулярной коры на барорефлексы. Предполагается, что это влияние реализуется действием ГК на глутаматергическую передачу в дуге барорефлекса. Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу о влиянии глюкокортикоидов на способность инсулярной коры изменять силу барорефлекса.

Шавуров В.А.

**ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ САККАД
У СТУДЕНТОВ В ПЕРИОД ПОДГОТОВКИ К ЭКЗАМЕНАЦИОННОЙ
СЕССИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЧЕБНЫХ ПОСОБИЙ
НА БУМАЖНОМ И ЭЛЕКТРОННОМ НОСИТЕЛЯХ**

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Соколова М.Г.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Саккады – это очень быстрые движения глазных яблок, которые используются преимущественно для обследования и изучения поля зрения, а также для того, чтобы образы селективно отобранных деталей визуальных стимулов оказались на центральной ямке, что обеспечивает максимальную остроту зрительного восприятия. Именно поэтому они особенно важны при выполнении такой визуальной задачи, как чтение.

Цель. Выявить влияние на функциональную активность саккадических движений глазных яблок студентов фактора использования бумажного или электронного обучающего пособия в период подготовки к экзаменационной сессии.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 студентов мужского пола первого курса медицинского университета. Для определения объема и скорости переработки зрительной информации всем студентам проводилось тестирование с использованием таблицы с кольцами Ландольта. Тестирование проводилось в течение 10 дней предэкзаменационной подготовки с кратностью 4 раза в день: до начала подготовки, через 1 час, 2 часа и 3 часа. За одно тестирование были использованы 3 таблицы Ландольта с интервалом 5 минут. Студенты были разделены на 2 группы: 1 группа использовала в процессе подготовки учебный материал на бумажном носителе (учебники, конспекты); 2 группа – учебный материал на электронном носителе (компьютер, планшет). Полученные результаты, по таблицам с кольцами Ландольта, обрабатывались и вычислялись объем зрительной информации по формуле $Q=0,5936 \times N$ (бит), скорость переработки информации $S=(Q-2,807 \times n)/T$ (бит/сек) и коэффициент ошибки или усталости. Данные были занесены в общую таблицу и проведен статистический анализ.

Результаты. Было установлено, что у студентов 1 группы объем зрительной информации снижался в среднем на 17,5 % при тестировании № 4 до 7 дня эксперимента, далее снижение объема зрительной информации во время тестирования № 4 было 26,5 %. Скорость переработки информации колебалась между тестированиями в течение дня и между днями экспериментального срока в среднем на 5-7 %. Коэффициент ошибки или усталости был выше с 7 дня, но максимальные значения определялись при тестировании № 4. У студентов 2 группы при оценке объема зрительной информации было выявлено снижение на 15,6 % с 4 дня эксперимента, в дальнейшем было отмечено, что объем зрительной информации снижался на 12,5 % во время тестирования № 1, т.е. до начала работы. К концу эксперимента (9-10 день) объем зрительной информации снизился на 37,4 % при тестировании № 4. Скорость переработки информации колебалась между тестированиями в течение дня и между днями экспериментального срока в среднем на 8-10 %. Коэффициент ошибки или усталости имел тенденцию к повышению с 4 дня и отмечался как

в первые, так и в последующие тестирования в течение дня. Выявлено, что коэффициент усталости был выше у студентов, использующих учебный материал при подготовке к экзамену на электронном носителе, объем зрительной информации снижался с 4 дня подготовки, также снижение отмечалось в первые тестирования дня.

Выводы. Таким образом, можно свидетельствовать, что использование учебных материалов на электронном носителе дает большую нагрузку на зрительный анализатор и глазодвигательную систему. Можем предположить, что это происходит вследствие повышенной активности саккадических движений глаз при использовании электронных носителей за счет более интенсивного сенсорного потока зрительной информации и необходимости более быстрого моторного ответа, в сравнении с чтением на бумажном носителе, когда имеет место более стабильный поток сенсорной информации.

Швецова М.Е.

РОЛЬ СЕРОВОДОРОДА В РЕЛАКСАЦИИ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

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

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. H_2S , известный как токсичное вещество, лишь в последние несколько лет был оценен как регулятор различных функций практически во всех физиологических системах. Значительное количество работ посвящено изучению роли H_2S в иммунокомпетентных клетках, но при этом практически отсутствуют исследования его роли в регуляции функций лимфатических сосудов и узлов (ЛУ) – важнейших органов иммунной системы, регулирующих скорость перемещения иммунокомпетентных клеток и, соответственно, начало и скорость развития иммунных реакций.

Цель. Изучение роли H_2S в регуляции сократительной активности ЛУ, являющейся основой их активной транспортной функции, и исследование механизмов действия H_2S на гладкомышечные клетки (ГМК) капсулы ЛУ.

Материалы и методы. Исследование проводилось на брыжеечных ЛУ здоровых быков весом 450-500 кг. Из ЛУ вырезали полоски капсулы шириной 2 мм, с сохранением субкапсулярного синуса (СС). У 12 полосок капсулы ЛУ СС механически удаляли. Полоски капсулы размещали в камере миографа с сатурарованным физиологическим раствором постоянной температуры $38,8 \pm 0,1$ °С, с датчиком силы FORT-10 (WPI, USA), информация от датчика через АЦП непрерывно записывалась в программе «Labmaster». Препараты подвергали исходному натяжению, соответствующему трансмуральному давлению 4 см H_2O и после 30-минутной стабилизации регистрировали параметры их сократительной активности. Статистическую обработку результатов проводили в программе «StatSoft STATISTICA 6.1.478». Нормальность распределения определялась посредством расчетов W-критерия Шапиро–Уилка. Для подтверждения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Под действием H_2S параметры сократительной активности капсулы ЛУ снижаются, при этом величина релаксации полосок с сохранным СС

больше, чем полосок с удаленным СС, что позволяет сделать вывод о двух путях релаксации: непосредственном через ГМК ЛУ и опосредованном эндотелием СС. Ингибирование синтазы NO существенно снижает релаксационный ответ капсулы ЛУ на H₂S. Ингибирование растворимой гуанилатциклазы приводит лишь к небольшому уменьшению величины релаксации капсулы ЛУ на H₂S, а на фоне ингибирования протеинкиназы G релаксирующий эффект H₂S снижается существенно. При применении блокаторов Ca²⁺-чувствительных K⁺-каналов наблюдается уменьшение релаксации полосок капсулы ЛУ на H₂S.

Выводы. Таким образом, установлено, что H₂S – важный фактор релаксации брыжеечных ЛУ быка, которая осуществляется различными путями. Релаксирующий эффект на ГМК капсулы ЛУ осуществляется путем ингибирования фосфодиэстеразы и продления биологического периода полужизни цГМФ, а также путем открывания АТФ-чувствительных K⁺-каналов, что приводит к гиперполяризации мембраны и расслаблению ГМК. Опосредованная релаксация связана со стимуляцией продукции NO эндотелиоцитами СС и открыванием в эндотелиоцитах Ca²⁺-чувствительных K⁺-каналов малой и промежуточной проводимости. Это приводит к гиперполяризации их мембраны и расслаблению ГМК.

СЕКЦИЯ «БИОХИМИЯ»

Абаленихина Ю.В., Ерохина П.Д., Сеидкулиева А.А.
**ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА КОНСТИТУТИВНОГО
АНДРОСТАНОВОГО РЕЦЕПТОРА (CAR)**

**В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКЗОГЕННОГО
И ЭНДОГЕННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА *IN VITRO***

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Щулькин А.В.)

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Рязань, Российская Федерация

Введение. В основе концепции окислительного стресса лежит нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса за счет продукции активных форм кислорода и/или истощения антиоксидантов. Экзогенный окислительный стресс возникает за счет увеличения количества свободных радикалов в среде. Экзогенный окислительный стресс развивается в результате влияния факторов окружающей среды или прямого воздействия прооксидантов, например, пероксида водорода. Конститутивный андростановый рецептор (CAR) является фактором транскрипции, который активируется ксенобиотиками и регулирует многие физиологические функции. Влияние окислительного стресса на CAR является недостаточно изученным.

Цель. Оценить изменение количества конститутивного андростанового рецептора под действием пероксида водорода и бутионинсульфоксимида *in vitro*.

Материал и методы. Работа выполнена на клетках линии Caco-2. Для моделирования эндогенного окислительного стресса клетки инкубировали в 6-луночных планшетах с бутионинсульфоксимином (BSO, ингибитор глутатиона) в концентрациях 1; 5 и 10 мкМ в течение 24 часов. Для моделирования экзогенного окислительного стресса клетки инкубировали в 6-луночных планшетах с пероксидом водорода в аналогичных концентрациях и аналогичной продолжительностью. В качестве показателя окислительного стресса оценивали уровень карбонильных производных белков, которые определяли фотометрическим методом по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Относительное количество CAR оценивали методом вестерн-блот. Полученные результаты обрабатывали дисперсионным анализом.

Результаты. Уровень карбонильных производных белков в клетках линии Caco-2 при воздействии пероксида водорода в концентрации 1 мкМ статистически значимо не изменялся, при концентрации 5 мкМ статистически значимо возрастал на 74,8 % ($p < 0,05$), а при 10 мкМ – увеличивался на 97,1 % ($p < 0,05$). Количество транскрипционного фактора CAR относительно контроля статистически значимо не изменялось при концентрациях пероксида водорода 1; 5 и 10 мкМ. При воздействии BSO в концентрациях 1 и 5 мкМ уровень карбонильных производных белков статистически значимо не изменялся, а при 10 мкМ – возрастал на 31,2 % ($p < 0,05$). Относительное количество CAR статистически значимо повышалось на 32 % ($p < 0,05$) при действии BSO в концентрации 10 мкМ и не изменялось при концентрациях 1 и 5 мкМ.

Выводы. Экзогенное воздействие пероксида водорода в концентрациях 5 и 10 мкМ в течение 24 часов вызывает развитие окислительного стресса, сопровождающееся окислением белков, что не влияет на количество транскрипционного фактора CAR. Эндогенное моделирование окислительного стресса бутионинсульфоксимом в концентрации 10 мкМ в течение 24 часов вызывает повышение уровня карбонильных производных белков и относительного количества CAR. Полученные результаты объясняются разным механизмом развития окислительного стресса в клетках.

Работа поддержана грантом Президента РФ МК-1856.2020.7

Ажикина О.Ю.

**ОЦЕНКА ВЫСОКОПРОТЕИНОВОГО РАЦИОНА
БЕЛКА ЖИВОТНОГО И НАСЕКОМОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У КРЫС**

(Научный руководитель – асс. Полистовская П.А.)

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Интерес к использованию белка насекомых продиктован будущей потребностью населения в альтернативном источнике белка. Так, по современным данным ООН, к 2050 году потребность в мясной продукции увеличится на 60 %, что является затруднительным в осуществлении исходя из современных реалий наличия свободных земель и стремительного роста городов.

Цель. Изучение влияния на организм крыс высокобелкового рациона, а также сравнение биохимических показателей при содержании животных на белке насекомых и белке животного происхождения.

Материал и методы. Исследование проводилось в Санкт-Петербургском государственном университете ветеринарной медицины в 2020 году в течение месяца. Были сформированы 3 группы крыс – 2 подопытные, в каждой из которых проводилось увеличение % белка в рационе: группа №1 – белок животного происхождения, группа №2 – белок насекомых, а также контрольная группа с привычным рационом. К началу эксперимента проводился клинический осмотр, животные были здоровы. Увеличение уровня белка в подопытных группах производилось в течение недели с постепенным повышением белковой фракции до 60 % за счет добавления в рацион группы №1 мяса индейки, а в группе №2 – сверчков двупятнистых, мучных червей при ежедневном кормлении. Для контрольной группы, а также в качестве подкорма подопытных, использовался корм «Little one», также в рацион были включены фрукты и овощи.

На протяжении всего периода исследования производились ежедневная термометрия подопытных животных и осмотр кожных покровов для обнаружения аллергических реакций.

Результаты. В ходе исследования основное опасение вызывало возможное увеличение концентрации белка в организме животных, теоретически способное привести к возникновению патологий различного характера. По этой причине был проведен контроль следующих показателей: общего белка, мочевины, фосфора и креатинина. При исследовании показателей белкового обмена и уровня фосфора

в сыворотке крови у крыс спустя 1 месяц после начала эксперимента достоверных изменений концентрации общего белка в сыворотке крови крыс подопытных групп (№1 – $101,0 \pm 1,2$ г/л, №2 – $99,5 \pm 0,91$ г/л) по сравнению с контрольной группой – $98,81 \pm 0,87$ г/л не выявлено. Показатели мочевины (№1 – $8,5 \pm 0,55$ ммоль/л, №2 – $8,9 \pm 0,36$ ммоль/л) и креатинина (№1 – $79,1 \pm 0,2$ моль/л, №2 – $77,7 \pm 1,5$ моль/л) подопытных групп крыс также оставались на одном уровне с показателями мочевины и креатинина контрольной группы – $9,1 \pm 0,3$ ммоль/л и $68,9 \pm 1,0$ моль/л соответственно. При изучении концентрации фосфора в сыворотке крови подопытных (№1 – $3,54 \pm 0,2$ ммоль/л, №2 – $3,35 \pm 0,21$ ммоль/л) и контрольной – $3,31 \pm 0,72$ ммоль/л групп крыс достоверных изменений не выявлено. Согласно проведенным исследованиям, достоверных изменений показателей подопытных групп по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Все показатели соответствуют нормам и не превышают их.

Выводы. Как уже было отмечено, в крови подопытных крыс не произошло достоверных изменений по сравнению с контрольной группой за указанный период времени. Показатели группы крыс, содержащихся на белке животного происхождения, в 3 случаях из 4 превышали значения подопытной группы №2, что может свидетельствовать о возможных последствиях в условиях хронического опыта при содержании животных на высокопротеиновой диете с использованием белка животного происхождения. За весь период времени животные выглядели клинически здоровыми, изменения кожных и шерстных покровов отсутствовали. Температура тела в среднем составляла $37,3$ °С как в подопытных, так и контрольной группах.

Алекберова Г.И., Минаев А.В., Ямалетдинова Г.Ф.
**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ
 В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ**

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

Московский государственный медико-стоматологический университет
 им. А.И. Евдокимова
 Москва, Российская Федерация

Введение. В последние годы отмечен значительный интерес к разработке методов диагностики различных заболеваний путем анализа показателей смешанной слюны. Слюна играет важную роль в поддержании постоянства минерализованного матрикса эмали зубов, целостности слизистой оболочки полости рта и здоровья пародонта, является маркером заболеваний внутренних органов и полости рта. Показано, что возрастные изменения состава и свойств смешанной слюны обусловлены процессами старения организма и сопутствующими хроническими заболеваниями.

Цель. Оценить показатели смешанной слюны лиц различных возрастных групп.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 54 человека в возрасте от 18 до 90 лет. Согласно Всемирной организации здравоохранения обследуемые были разделены на возрастные группы: 18-44 года (n=6) – молодой возраст (группа I), 45-59 лет (n=10) – средний возраст (группа II), 60-74 года (n=22) – пожилой возраст (группа III), 75-90 лет (n=16) – старческий возраст (группа IV). Проводили

осмотр тканей полости рта, оценивали гигиеническое состояние по индексу Green Vermillion (1964). Проводился забор смешанной слюны путем сплёвывания в пробирки, оценивали количество смешанной слюны и pH. В образцах слюны спектрофотометрическим методом определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики и корреляционного анализа (Spearman).

Результаты. При осмотре полости рта обследованных лиц самая плохая гигиена установлена в III группе (УИГР $3,5 \pm 0,7$ балла), у них обнаружено большое количество зубного камня и воспалительные заболевания тканей пародонта. В IV группе индекс гигиены был лучше (УИГР $2,4 \pm 0,1$ балл), что связано с большим числом пациентов с полной адентией. С возрастом количество слюны уменьшалось. Так, наиболее низкие цифры отмечены у лиц пожилого и старческого возраста ($0,08 \pm 0,01$ мл/мин. и $0,06 \pm 0,02$ мл/мин. соответственно). С возрастом количество слюны уменьшалось, а pH сдвигался в щелочную сторону ($r=0,35$). Наиболее кислые значения pH слюны установлены в I группе ($6,52 \pm 0,11$), у лиц IV группы, напротив, pH слюны составил $6,91 \pm 0,18$. С возрастом снижается скорость окислительно-восстановительных процессов, образуется меньше угольной кислоты и бикарбонатов, вместо гидрокарбонатной начинает превалировать фосфатная буферная система слюны. Повышение pH приводит к нарушению структуры мицеллы слюны, увеличивается количество фосфат-ионов, образующих плохо растворимый $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, осаждающийся в виде зубного камня. Активность ЛДГ увеличивалась по мере старения ($43,0 \pm 14,9$ Ед/л в I группе; $130,8 \pm 24,0$ Ед/л в IV группе), что свидетельствует о плохой гигиене полости рта и наличии воспаления в тканях пародонта, и только IV группе активность данного фермента снижалась ($47,9 \pm 13,0$ Ед/л) в связи с отсутствием большого количества зубов у лиц данной возрастной группы.

Выводы. Таким образом, с возрастом ухудшается гигиена полости рта, снижается скорость слюноотделения, повышается pH смешанной слюны и активность ЛДГ, что приводит к высокой распространённости основных стоматологических заболеваний. Колебания в количестве слюны и pH у лиц в разных возрастных группах необходимо учитывать при оказании стоматологической помощи.

Аникина М.А., Ахмедова С.Р., Плотникова О.А.

**ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ СУКЦИНАТА
И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
МОНОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

(Научный руководитель – к.м.н. Бельских Э.С.)

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница»

Рязань, Российская Федерация

Введение. Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сопровождается развитием дыхательной недостаточности и тканевой гипоксией. Среди известных механизмов адаптации тканей к гипоксии в настоящее время активно исследуется роль сукцината и сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Аккумуляцию внутриклеточного сукцината и повышение активности СДГ связывают с быст-

рым механизмом приспособления к гипоксии, что представляет собой интерес для оценки подобного физиологического механизма в клинической практике. Нарушение адаптации к гипоксии, в свою очередь, можно рассматривать как один из факторов развития окислительного стресса (ОС) и митохондриальной дисфункции, играющих важное значение в патогенезе ХОБЛ. Таким образом, исследование взаимосвязи активности СДГ и концентрации митохондриального сукцината с маркерами митохондриальной дисфункции, представляется интересным в качестве возможного биомаркера адаптации к гипоксии при обострении ХОБЛ.

Цель. Оценить концентрацию сукцината и активность СДГ в мононуклеарных лейкоцитах как маркёров сукцинат-опосредованного механизма адаптации к гипоксии в мононуклеарных лейкоцитах крови у больных с ХОБЛ.

Материал и методы. В исследование было включено 34 человека, разделённых на 2 группы: пациенты с неинфекционным обострением ХОБЛ (n=26) в возрасте 67 [59;72] лет и условно здоровые добровольцы (n=8) в возрасте 50,5 [48;55] лет. Забор крови осуществлялся утром натощак на 2-й день госпитализации. Выделение моноядерных лейкоцитов (МЯЛ) из крови проводили путем центрифугирования с помощью пробирок BD Vacutainer СРТ (США). Подсчёт количества клеток для исследования показателей ОМБ, СДГ и сукцината проводили с помощью камеры Горяева. Для исследования $\Delta\psi$ клетки подсчитывали с помощью анализатора Sysmex XT-2000i (Япония). В суспензии клеток спектрофотометрически определяли ОМБ методом R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой. Определение активности СДГ осуществляли методом, основанным на реакции восстановления окрашенного феррицианида калия до бесцветного. Для определения $\Delta\psi$ использовали набор MitoProbe™ JC-1 Assay Kit («Molecular Probes», США). Изучаемые образцы суспензии моноядерных лейкоцитов подвергали проточной цитометрии на анализаторе FC 500 (Beckman Coulter, США). Анализ проводили с использованием программы Cyflogic. Для определения концентрации сукцината использовали набор реактивов Succinate Colorimetric Assay Kit («Sigma», США).

Результаты. $\Delta\psi$ контрольной группы составил 0,306 [0,299; 0,341] и был статистически значимо выше относительно группы больных (0,264 [0,216; 0,301]; $p<0,05$). У пациентов с ХОБЛ было выявлено снижение активности СДГ в 1,7 раз (50,5 [31; 79] нмоль сукцината/мин·10⁶ лимфоцитов; $p<0,05$). Концентрация сукцината у контрольной группы выше опытной в 2 раза (727 [661; 765], 368 [264; 667] нмоль/10⁶ лимфоцитов соответственно; $p<0,05$). Повышение уровня ОМБ у больных ХОБЛ (198 [91; 236]; $p<0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы (24 [16; 73]). При исследовании взаимосвязи маркеров окислительного стресса с показателями сукцинат-опосредованного механизма адаптации к гипоксии была выявлена достоверная связь средней силы ($rs\Delta\psi/СДГ=0,45$; $p<0,05$; $rs\Delta\psi/сукцинат=0,45$; $p<0,05$ $rsСП ОМБ/СДГ=-0,67$; $p<0,05$), сильная отрицательная связь между уровнем СП ОМБ и внутриклеточным сукцинатом ($rsСП ОМБ/сукцинат=-0,735$; $p<0,05$).

Выводы. В МЯЛ при ХОБЛ наблюдается снижение концентрации сукцината и активности СДГ. В МЯЛ при обострении ХОБЛ высокий уровень показателей сукцинат-опосредованного механизма адаптации к повреждению связан с меньшей интенсивностью ОС.

Ахмедова С.Р.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МАРКЁРОВ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

(Научный руководитель – к.м.н. Бельских Э.С.)

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница»
Рязань, Российская Федерация

Введение. По данным эпидемиологических исследований, бронхиальной астмой (БА) страдает более 300 млн человек, а её распространенность колеблется от 1 до 18 %. Отмечается, что возникающие при БА окислительный стресс (ОС), эндотелиальная дисфункция (ЭД), гипоксия и системная воспалительная реакция могут быть причинами развития коморбидной патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Считается, что окислительная модификация белков (ОМБ) – один из наиболее надежных индикаторов поражений тканей при ОС. В то же время наблюдается широкое распространение артериальной гипертензии (АГ) во всех странах мира. При этом повышенное артериальное давление (АД) является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и приводит к поражению органов-мишеней, в том числе сосудов. Ранняя диагностика атеросклеротических изменений сосудов путем исследования скорости пульсовой волны (СПВ) и диаметра плечевой артерии (ДПА) может позволить предотвратить развитие осложнений. В то же время функциональное состояние сосудов возможно изучить путем определения продуктов метаболизма NO и уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА). Таким образом, исследование взаимосвязи биомаркеров окислительного стресса и показателей, характеризующих состояние сосудистой стенки, может быть перспективным для ранней диагностики сердечно-сосудистой коморбидности при БА.

Цель. Исследование взаимосвязи маркеров ОС и ЭД в плазме крови у больных с БА.

Материал и методы. В исследование было включено 40 человек, разделенных на 2 группы: пациенты с БА (n=20) в возрасте 41,5 [38,5; 46] лет и условно здоровые добровольцы (n=20) в возрасте 41 [28; 52] года, без диагностированных ранее хронических ССЗ и заболеваний органов дыхания. Забор крови осуществлялся утром натощак на 2-й день госпитализации. ОМБ в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом с последующей оценкой, предложенной М.А. Фоминой и Ю.В. Абаленихиной. Регистрацию показателей сердечно-сосудистой системы пациентов проводили по методике объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) на аппаратах АПКО-8-РИЦ путем регистрации изменения объема участка тканей под компрессионной манжетой. АДМА определяли методом ИФА с использованием набора реактивов ADMA Xpress 1 ELISA k7860. Определение метаболитов NO проводили с помощью метода в модификации В.А. Метельской на ИФ-анализаторе StatFax 3200.

Результаты. У больных БА отмечаются более высокие показатели диастолического (68 [60,5; 77] мм рт. ст.) и среднего (100 [85,5; 107,5] мм рт. ст.) АД по сравнению со здоровыми добровольцами (60 [54; 64] мм рт. ст. и 84,5 [83,5; 92] мм рт. ст.)

соответственно). Также было выявлено статистически значимое снижение ДПА у первой группы исследуемых ($0,35(\pm 0,09)$ см) по сравнению со второй группой ($0,85(\pm 0,6)$ см), $p=0,0025$. При исследовании показателей ОМБ у пациентов с БА было зафиксировано достоверное снижение резервно-адаптационного потенциала (РАП) на 22 % по сравнению с контрольной группой, $p=0,0026$. При исследовании уровня метаболитов NO в группах достоверные различия не выявлены. Выявлена положительная корреляционная связь средней силы ($r=0,48$) между показателями СПВ и ОМБ.

Выводы. Больные БА характеризуются снижением показателей РАП и ДПА, повышением уровня АДМА по сравнению со здоровыми добровольцами. Установлено наличие взаимосвязи между показателями ОМБ и СПВ, которая характеризует бессимптомное поражение органов-мишеней.

Беляева К.Л., Диденко Н.В., Перетягин П.В., Борзиков В.В.

**ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА
ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ
В ТЕРАПИИ ОЖОГОВЫХ ТРАВМ**

(Научный руководитель – к.б.н. Соловьёва А.Г.)

Приволжский исследовательский медицинский университет
Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. В патогенезе ожоговой раны неизбежно происходят изменения метаболизма, последствия которых часто объединяют под общим понятием ожоговой болезни – явления, стадийного и неразрывно связанного с окислительным стрессом. Окислительный стресс в свою очередь приводит к тканевой гипоксии и лактатацидозу, варьирующих в тяжести развития и излечения. Для повышения уровня оксигенации тканей нами был выбран метод гипербарической оксигенации, эффективность которого в целях снижения активности процессов свободнорадикального окисления и окислительного стресса в целом сравнили с применением антиоксидантов.

Цель. Для исследования эффективности применения выбранных терапевтических агентов оценивались: удельная активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза), а также продукты свободнорадикального окисления: малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), триеновые конъюгаты (ТК), основания Шиффа (ОШ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 практически здоровых людей (группа нормы) и 25 пациентов с ожогами, 7 из которых (основная группа) в дополнение к стандартному алгоритму лечения назначали курс, состоящий из 7 процедур ГБО, 5 пациентов дополнительно к стандартному алгоритму лечения получали курс антиоксидантов, электролитов и микроэлементов («Церневит», «Аддамель Н»). У остальных пострадавших с ожогами ($n=13$; группа ожога) в аналогичные сроки производили получение образцов крови. Активность СОД определяли по методу Сироты (1999), активность каталазы – по методу Сибгатуллиной с соавт. (2011). Для пересчета удельной активности ферментов использовали метод определения количества белка (Kalb, Bernlohr, 1977). Концентрацию МДА оценивали по методу M. Mihara, M. Uchiyama (1980). Определение содержания диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа по методу Хышиктуев и соавт. (1996)

Результаты. Для контроля применения терапевтических агентов необходимо было установить метаболический статус организма при ожоговой травме. Получено, что при ожоговой травме растет концентрация продуктов перекисного окисления липидов – концентрация малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах увеличилась на 47 % ($p < 0,001$), диеновых конъюгатов (ДК) – на 11 % ($p = 0,025$), удельная активность СОД снизилась на 41 % ($p < 0,001$), каталазы – на 15 % ($p = 0,011$). Таким образом, при ожоге данные свидетельствуют об оксидативном стрессе, повышена активность свободнорадикальных процессов, а антиоксидантная активность снижена, отмечается рост концентрации продуктов свободнорадикального окисления.

Применение метода гипербарической оксигенации (ГБО) в терапии ожоговой травмы способствовало снижению концентрации МДА в эритроцитах и плазме. Значения других продуктов ПОЛ остались на том же уровне, что и у ожоговых больных. Отсутствие изменений концентраций ТК, ДК и ОШ с отмеченным ростом удельной активности антиоксидантных ферментов СОД на 44 % ($p = 0,047$) и каталазы на 52 % ($p = 0,042$) позволяет предположить повышение антиоксидантной активности при применении ГБО по сравнению со стандартной схемой лечения. Применение «Церневит» и «Алдамель Н» в терапии ожоговой травмы способствовало росту концентрации МДА в плазме на 45 % ($p = 0,009$), ДК в плазме на 16 % ($p < 0,001$) по сравнению с ожогом. Более активно ведут себя ферменты антиоксидантного звена СОД и каталаза. Таким образом, при приеме «Церневит» и «Алдамель Н» ферментная антиоксидантная защита в эритроцитах активнее обезвреживает активные формы кислорода, чем при ожоге. При сравнении результатов использования ГБО и а/о в терапии ожоговой травмы получена более высокая активность СОД – на 8 % ($p = 0,016$) и более низкие значения концентраций продуктов ПОЛ в крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение ГБО оказывает в некотором роде схожий эффект, как и применение «Церневит» и «Алдамель Н». Таким образом, следует сделать вывод, что действие ГБО оказывается достоверно более эффективным по сравнению с приемом препаратов «Церневит» и «Алдамель Н» в целях снижения уровня оксидативного стресса.

Выводы. На основании полученных данных можно предположить, что ГБО является фактором эустресса, помогая организму за счет своих ресурсов бороться с ожоговой болезнью. Примененные в терапии препараты являются источниками микроэлементов, входящих в антиоксидантные ферменты, а также самостоятельными антиоксидантами, за счет чего и проявляются антиоксидантные свойства.

Бердичевский Г.М., Каныгина П.А.

ВЛИЯНИЕ НАНОАЛМАЗОВ

НА АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Васина Л.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. На сегодняшний день актуальной проблемой медицины и фармакологии является разработка систем адресной доставки лекарственных веществ (ЛВ). Детонационные наноалмазы (ДНА) занимают особое место среди наномате-

риалов, предложенных в качестве носителей. Важным критерием использования наноматериалов является их гемосовместимость. В данной работе биологические свойства ДНА изучали в тесте АДФ-, коллаген- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Цель. Исследование биологической активности водных дисперсий ДНА по их влиянию на АДФ-, коллаген- и адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Материал и методы. Агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью агрегометра, модель Солар AP2110 (Беларусь). Влияние ДНА на функцию тромбоцитов оценивали в тестах АДФ-, коллаген- и адреналин-индуцированной агрегации следующим образом: смешивали 270 мкл PRP и 30 мкл водной дисперсии ДНА при конечной концентрации 0,0075, 0,015 и 0,03 wt. %. Смесь инкубировали в течение 5 мин при 37 °С, после чего в кюветы последовательно вносили индукторы агрегации в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. В контроле к PRP добавляли соответствующий объем физиологического раствора. Агрегацию тромбоцитов регистрировали до выхода кривой на плато.

Результаты. В результате проведенного исследования было установлено, что в тестах АДФ-, коллаген- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов под влиянием ДНА отмечается тенденция к увеличению агрегации при минимальной концентрации 0,0075 wt. %, однако изменения носили статистически не значимый характер по сравнению с контролем, отсутствовал дозозависимый эффект.

Выводы. ДНА в виде водной дисперсии при концентрациях 0,0075, 0,015 и 0,03 wt. % не оказывают значимого влияния на функциональную активность тромбоцитов.

Бердичевский Г.М., Лопатина А.С.

ВЛИЯНИЕ КОНЬЮГАТОВ НАНОАЛМАЗОВ С ЦИТОСТАТИКАМИ ДОКСОРУБИЦИНОМ И ДИОКСАДЭТОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Васина Л.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. На сегодняшний день одним из основных направлений разработки систем адресной доставки лекарственных веществ на основе детонационных наноматериалов (ДНА) является химиотерапия опухолевых заболеваний. Исследования, проведенные на ДНА с инкорпорированными молекулами противоопухолевых соединений, таких как доксорубин и паклитаксел, показали снижение цитотоксического действия и сохранение фармакологической активности лекарственных средств. Важным критерием использования наноматериалов является их гемосовместимость. В данной работе биологические свойства конъюгатов ДНА с цитостатиками изучали в тестах АДФ-, коллаген- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Цель работы. Исследование биологической активности водных дисперсий конъюгатов ДНА с доксорубицином (ДНА-ДОКС) и диоксадэтом (ДНА-Диоксадэт)

по их влиянию на АДФ-, коллаген- и адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Материал и методы. Агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью агрегометра, модель Солар AP2110 (Беларусь).

Влияние конъюгатов с цитостатиками на функцию тромбоцитов оценивали в тестах АДФ-, коллаген- и адреналин-индуцированной агрегации следующим образом: смешивали 270 мкл богатой тромбоцитами плазмы (PRP) и 30 мкл водной дисперсии конъюгатов при конечной концентрации 0,0075, 0,015 и 0,03 wt. %. Смесь инкубировали в течение 5 мин при 37 °С, после чего в кюветы последовательно вносили индукторы агрегации в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. В контроле к PRP добавляли соответствующий объем физиологического раствора. Агрегацию тромбоцитов регистрировали до выхода кривой на плато.

Результаты. В результате проведенного исследования было установлено, что ДНА-ДОКС статистически значимо по сравнению с контролем ингибировал АДФ-индуцированную агрегацию при концентрациях 0,03 % и 0,015 %, и адреналин-индуцированную агрегацию – при всех исследуемых концентрациях, не влияя на агрегацию, индуцированную коллагеном. Конъюгат ДНА-Диоксадэт статистически значимо по сравнению с контролем снижал агрегацию при концентрации 0,03 % в тестах АДФ-, адреналин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Выводы. Конъюгаты ДНА-ДОКС и ДНА-Диоксадэт в виде водной дисперсии проявляют антиагрегантные свойства, наиболее выраженные у ДНА-ДОКС.

Бочковский С.К.

С-FLIP В КЛЕТКАХ-МИШЕНЯХ ПОСЛЕ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МИКРОВЕЗИКУЛАМИ КЛЕТОК ЛИНИИ НК-92

(Научный руководитель – к.б.н. Милютин Ю.П.)

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Регуляция апоптоза – один из важнейших вопросов современной биохимии. Пути апоптоза обеспечивают поддержание клеточного и тканевого гомеостаза. Регуляция процесса апоптоза в зоне маточно-плацентарного контакта необходима для формирования иммунологической толерантности, реализации успешной инвазии трофобласта и формировании плаценты. Дисбаланс про- и антиапоптотических процессов в плаценте может приводить к развитию различных акушерских осложнений и патологических состояний у плода и матери, что определяет актуальность исследуемой проблемы. Один из ключевых антиапоптотических регуляторов белок с-FLIP активирует несколько цитопротекторных сигнальных путей, участвующих в регуляции выживаемости и пролиферации. Белок с-FLIP, содержащий эффекторный домен смерти (DED), который преобразуется в сигнальный комплекс, индуцирующий смерть (DISC), регулирует активацию каспаз-8 и -10 в сигнальных путях гибели клеток, опосредованных рецепторами смерти.

Цель. Определить различные изоформы с-FLIP в клетках линий JEG-3 и Ea.Hy926 после их сокультивирования с микровезикулами клеток линии NK-92.

Материал и методы. Микровезикулы (МВ) клеток линии NK-92 (ATCC, USA) стерильно выделяли из культуральной жидкости посредством дифференциального центрифугирования. Клетки-мишени (клетки линий JEG-3 и Ea.Hy926) сокультивировали с МВ клеток линии NK-92 в течение 24 часов. Определение общего белка в лизатах клеток проводили по методу Брэдфорда. Относительное содержание с-FLIP в клетках-мишенях определяли методом иммуоблоттинга. Статистическую обработку данных производили с использованием t-теста для независимых выборок. Уровень значимости был равен 0,05.

Результаты. Обнаружены три изоформы с-FLIP в клетках линии JEG-3: FLIPL, FLIPs, и FLIPR с молекулярной массой 55кДа, 30 кДа и 26 кДа соответственно. В клетках линии Ea.Hy926 также определены изоформы FLIPL, FLIPs, а также расщепленный p43-FLIP (43 кДа), который образуется из FLIPL на DISC как результат расщепления прокаспазой-8 по D376. После взаимодействия с МВ клеток линии NK-92 в клетках эндотелия линии Ea.Hy926 увеличивается количество p43-FLIP, снижается количество FLIPs, при этом FLIPL имеет только тенденцию к снижению. При этом в клетках трофобласта линии JEG-3 подобных изменений обнаружено не было. Однако после взаимодействия клеток линии JEG-3 с МВ клеток линии NK-92, активированных IL-1b, обнаружено увеличение содержания с-FLIP с молекулярной массой 26 кДа. При этом данные изоформы с-FLIP не были обнаружены в МВ клеток линии NK-92, что указывает на отсутствие возможной передачи данного белка из МВ в клетки-мишени.

Выводы. Полученные результаты по оценке содержания FLIPs указывают на то, что обработка клеток линии Ea.Hy926, но не клеток линии JEG-3, МВ клеток линии NK-92 приводит к снижению в них ингибирования каспаз рецептор-зависимого пути апоптоза, что может стать причиной клеточной гибели. Однако, предположительно, клетки линии Ea.Hy926 также частично сохраняют способность регулировать активацию инициаторных каспаз рецептор-зависимого сигнального пути апоптоза, на что указывает отсутствие снижения уровня FLIPL и образование p43-FLIP.

Ветровой О.В.

**НIF1-ЗАВИСИМАЯ СУПРЕССИЯ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ
КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА
ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ РЕОКСИГЕНАЦИИ**

(Научный руководитель – д.б.н. Рыбникова Е.А.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Ключевым механизмом адаптации к гипоксии признан сигналинг, опосредуемый гипоксия индуцибельным фактором 1 (HIF1). Однако патогенез тяжелых форм гипоксии/ишемии в первую очередь реализуется в период реоксигенации, когда неконтролируемая активация данного фактора транскрипции потенциально способна оказывать дезадаптивный эффект. Нами было сделано предпо-

ложение о роли HIF1 в реализации постгипоксической патологии через негативную регуляцию пентоозофосфатного пути (ПФП), необходимого для обеспечения антиоксидантной защиты.

Цель. Оценка роли HIF1 в реализации эффектов патологической гипоксии и реоксигенации *in vivo*, а также изучение взаимосвязи между HIF1, ПФП и опосредованными ПФП функциями *in vivo* и *in vitro*.

Материал и методы. В работе на крысах линии Wistar использована модель тяжелой гипобарической гипоксии (ТГГ, 3 часа пребывания при 180 мм рт. ст. (5 % O₂)) и умеренной гипобарической гипоксии (УГГ, 3 последовательных 2-часовых сеанса пребывания при 360 мм рт. ст. (10 % O₂) с интервалом в 24 часа). Оценку роли HIF1 в исследуемых процессах осуществляли с применением топотекана – ингибитора трансляции этого транскрипционного фактора. Все измерения проведены на гиппокампе. Были использованы RT-PCR метод анализа экспрессии Г6ФДГ, TUNEL метод детекции апоптотических клеток, иммуногистохимический метод и вестерн блот метод оценки содержания HIF1a и Г6ФДГ, энзиматические колориметрические методы определения активности Г6ФДГ и количества НАДФН, ДТНБ-метод оценки окислительно-восстановительного статуса, флуориметрические методы определения количества глутатиона и Шиффовых оснований, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), метод экстракции липидной фракции по Фолчу. *In vitro* исследования проведены на линии клеток эмбриональной почки человека НЕК293Т. Для проверки взаимосвязи между зависящим от дозы CoCl₂ и топотекана изменением содержания HIF1a и HIF1-зависимой экспрессией клетки НЕК293Т трансфекцировали вектором, содержащим ген люциферазы, под контролем HIF1-зависимого промотора и определяли её активность хемилюминесцентным методом. Взаимосвязь между накоплением HIF1a и содержанием Г6ФДГ оценивали методами вестерн блот и дот-иммуноферментного анализа.

Результаты. Нами показано, что ТГГ и последующая реоксигенация, вызывающие краткосрочное увеличение количества регуляторной альфа субъединицы HIF1 (HIF1a) в СА1 поле гиппокампа крыс, индуцируют снижение количества и активности Г6ФДГ и количества НАДФН, что сопровождается окислительным стрессом и запуском апоптоза. Инъекция ингибитора HIF1 топотекана перед ТГГ предотвращает увеличение количества HIF1a, нормализуя количество и активность Г6ФДГ и увеличивая уровень НАДФН, что сопровождается нормализацией окислительно-восстановительного статуса и снижением свободнорадикального окисления в гиппокампе, а также предотвращением апоптотических процессов и гибели нейронов. Кроме того, с применением модели УГГ *in vivo* выявлена обратная связь между содержанием белка HIF1a и количеством мРНК Г6ФДГ. Универсальность открытого механизма HIF1-зависимой негативной регуляции экспрессии Г6ФДГ подтверждена в *in vitro* экспериментах на культуре клеток НЕК293Т человека, трансфекцированной люциферазой под HIF1-зависимым промотором.

Выводы. Полученные данные расширяют современные представления о механизмах постгипоксических патологий. Использование ингибиторов HIF1 или индукторов ПФП в ранний постинсультный период может быть рассмотрено в качестве эффективной стратегии коррекции постинсультных состояний в клинической практике.

Винель П.К., Гробовой С.И.
**МОДИФИКАЦИЯ АЛЬДЕГИДОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА
ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ MAO-B С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
2,4-ДИНИТРОФЕНИЛГИДРАЗИНА**

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Синуцкий А.И.)

Южно-Уральский государственный медицинский университет
Челябинск, Российская Федерация

Введение. Моноаминоксидаза (MAO) (MAO; EC 1.4.3.4) – флавопротеин внешней мембраны митохондрий. Роль MAO в метаболизме высока и разнообразна – обмен нейротрансмиттеров, инактивация пищевых аминов и ксенобиотиков, модуляция сигнальных путей, индукция окислительного стресса. Поэтому совершенствование методов определения активности MAO востребовано в различных областях научных исследований. В настоящей работе предлагается модификация ДНФГ спектрометрического метода определения активности MAO-B (Huang et al., 2016).

Цель. Оптимизация метода в части определения активности окислительного дезаминирования бензиламина с определением коэффициента молярной экстинкции 2,4-ДНФ-бензальдегидгидразона.

Материал и методы. В данном исследовании были использованы 2,4-ДНФ-гидразонбензальдегид, бензиламин гидрохлорид, Тритон X-100 на 1,25М КОН, 25 мМ Калий-фосфатный буфер pH=7.6, 100 мМ Калий-фосфатный буфер pH=7.6. Митохондрии из мозга выделяли методом Castillo с небольшими изменениями. Определяли активность ферментов в митохондриях головного мозга крыс с помощью двух методов – ДНФГ-спектрофотометрии и фенол-гипохлоритного микродиффузионного метода по детекции аммиака. Последний метод использовали в качестве контрольного, исходя из стехиометрии протекающей ферментативной реакции и эквимольности образующихся продуктов, альдегида и аммиака соответственно. При параллельном проведении определения активности окислительного дезаминирования бензиламина были соблюдены следующие условия: (1) снижения активности митохондриальных препаратов добивались путём разведения интактного образца с образцами, лишёнными ферментативной активности, образцы отличались активностью белка, но не его концентрацией; (2) использовали единую инкубационную смесь, учитывая влияния различных факторов среды и колебаний концентрации белка; (3) при разделении инкубационной смеси параллельно из каждой пробирки отбирали аликвоты для определения активности MAO обоими методами; (4) определение активности MAO в образцах с заданными концентрациями активного фермента проводили одновременно.

Результаты. Наиболее удобным и распространённым способом выражения активности любого фермента является определение количества образовавшегося продукта реакции за время его инкубации на мг белка в инкубационной среде. Это позволяет получить более объективную информацию о работе фермента и делает возможным сравнение активностей фермента, полученных разными методами. В оригинальной методике 2,4-ДНФГ спектрофотометрии (Huang et al., 2016) для выражения активности MAO были использованы единицы оптической плотности, что уменьшает возможности использования данного метода на практике. Мы про-

вели модификацию 2,4-ДНФГ спектрофотометрического метода, определив коэффициенты молярной экстинкции для 2,4-динитрофенилгидразона бензальдегида и индофенола, которые затем использовали для составления уравнения определения активности MAO в отношении окислительного дезаминирования бензиламина, выраженной в нмоль образовавшегося продукта/мин/мг белка:

Активность MAO-Б = $(\Delta A \times \text{объем пробы (ml)} \times 10^6) / (2,3 \cdot 10^4 \times l \text{ (cm)} \times \text{min} \times \text{мг белка})$,

где ΔA – оптическая плотность;

$2,3 \cdot 10^4 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1} \text{ л}$ – коэффициент молярной экстинкции (ϵ) 2,4-ДНФГ(БА);

l – толщина кюветы.

Выводы. Аналогичный подход, с определением коэффициентов молярной экстинкции ДНФГ-derivатов продуктов реакции окислительного дезаминирования, может быть применен для определения активности MAO в различных тканях для изучения вклада фермента в различные физиологические и патологические состояния, а также использоваться для скрининга MAO-ингибиторов.

Завьялова О.А.

ОЦЕНКА УРОВНЯ БЕЛКОВЫХ И ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

(Научные руководители – к.б.н., доц. Абаленихина Ю.В., асс. Горелова А.Е.)

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Рязань, Российская Федерация

Введение. В организме при различных патологиях увеличивается количество свободных радикалов, что связано с изменением различных микро- и макромолекул при действии неблагоприятных факторов внешней и внутренней сред, таким образом, окислительный стресс является начальным механизмом развития заболевания. Данная зависимость имеет место и при гломерулонефрите, при котором образуется характерный для данного заболевания количественный и качественный состав изменений, который можно определить и в последующем регулировать.

Цель. Исследовать и сравнить показатели окислительного стресса в сыворотке крови у больных с гломерулярной патологией и здоровых доноров.

Материал и методы. Проанализирована сыворотка крови 20 пациентов с подтвержденным морфологически хроническим гломерулонефритом, а также 20 здоровых доноров. Содержание карбониллов в сыворотке крови определяли деривацией карбонильных групп белка DNPН, приводящей к образованию стабильных аддуктов DNP, которые регистрировали спектрофотометрически при 375 нм. Анализ продуктов перекисного окисления липидов проводили в сыворотке крови с использованием коммерческого набора «ТБК Агат» при длинах волн 535 и 570 нм. Статистический анализ результатов экспериментального исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для анализа статистической значимости различий независимых выборок использовали ранговый критерий Манна–Уитни. Критический уровень статистической значимости различий нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05*.

Результаты. Оценка показателей окислительного стресса липидной природы (ТБК-реактивные продукты) дала следующие результаты: у доноров данный показатель составил $1,46 \pm 0,24$ е.о. п./г белка, у пациентов с мембранозной нефропатией и фокально-сегментарным гломерулосклерозом – $4,03 \pm 1,09$ е.о.п./ г белка и $5,11 \pm 1,56$ е.о.п./ г белка соответственно. При определении концентрации ТБК-реактивных продуктов было установлено, что она значительно превышает показания доноров. Однако статистически значимых различий в концентрации ТБК между пациентами с мембранозной нефропатией и фокально-сегментарным гломерулосклерозом не обнаружено. Исследование значений карбонильных производных белков дало следующие значения: общий уровень карбонильных производных белков у доноров $19,47 \pm 1,73$ е.о.п. / г белка (из них $12,23 \pm 1,64$ е.о.п./ г белка АДНФГ и $7,24 \pm 0,69$ е.о.п./ г белка КДНФГ). У пациентов с гломерулярной патологией уровень карбонильных производных белков возрастает, содержание АДНФГ и КДНФГ увеличивается в большей степени по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о развитии окислительного стресса. Таким образом, получили следующие результаты у пациентов с мембранозной нефропатией: общий уровень карбонильных производных белков – $49,06 \pm 6,77^*$ е.о.п./ г белка (из них $33,58 \pm 3,81^*$ е.о.п./ г белка АДНФГ и $15,47 \pm 3,29^*$ е.о.п./ г белка КДНФГ), а у пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом – $57,13 \pm 7,16^*$ е.о.п./ г белка, из них $19,84 \pm 3,89^*$ приходится на АДНФГ и $37,29 \pm 4,02^*$ е.о.п. /г белка на КДНФГ. Уровень карбонильных производных белков у пациентов с мембранозной нефропатией возрастает, но содержание АДНФГ и КДНФГ увеличивается в равной степени, что говорит об отсутствии усугубления окислительных процессов. Однако у пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом значительно увеличивается концентрация КДНФГ, что свидетельствует об усугублении окислительных процессов при данной патологии.

Выводы. Протекание мембранозной нефропатии и фокально-сегментарного гломерулосклероза происходит на фоне окислительного стресса, что сопровождается окислением липидов и белков.

Иноземцева Д.Б., Михель А.В.

ММП2 И VEGFA КАК МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТЫ И МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

(Научный руководитель – к.б.н. Милютин Ю.П.)

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии

им. Д.О. Отта

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является одной из распространённых акушерских патологий, которая приводит к развитию ряда акушерских осложнений и нарушений развития плода. В их число входят нарушения процессов васкуляризации и ангиогенеза в мозге плода и плаценте. Факторами, в значительной степени влияющими на нормальное протекание данных процессов, являются матриксная металлопротеиназа 2 (ММП2) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor A; VEGFA). ММП2 (желатиназа А) – это цинк-

зависимая эндопептидаза внеклеточного матрикса, проявляющая специфическую активность в отношении коллагена IV, а VEGFA представляет собой фактор роста, стимулирующий васкулогенез и ангиогенез в процессе эмбрионального развития. Изучение активности MMP2 и VEGFA в условиях пренатальной ГГЦ имеет большое значение для понимания механизмов, лежащих в основе нарушения функционального состояния плаценты при данной патологии.

Цель. Исследование влияния гипергомоцистеинемии матери на активность MMP2 и VEGFA в плодной (ПЧП) и материнской (МЧП) частях плаценты самок, а также в мозге плодов 20-го дня беременности (E20).

Материал и методы. Самки крыс линии Wistar были поделены на две группы. В опытную группу вошли животные, которым с 4-го дня беременности и до родоразрешения вводили раствор метионина в концентрации 0,6 г/кг; самкам из контрольной группы вводили воду. На 20-й день беременности у самок были извлечены плаценты и плоды. Исследование активности MMP2 проводили методом зимографии с использованием желатина в качестве субстрата. Для анализа содержания VEGFA применяли метод иммуноблоттинга. Статистический анализ был выполнен в программе «Statistica 10».

Результаты. В МЧП животных, находившихся в условиях метиониновой нагрузки, наблюдалось снижение содержания VEGFA по сравнению с контрольной группой, тогда как в ПЧП отмечено его повышение. У животных с ГГЦ в ПЧП активность MMP2 была снижена по сравнению с контролем, при этом в МЧП отмечена тенденция к снижению активности данного фермента. Различий в активности MMP2 в мозге контрольных плодов на E20 и перенесших пренатальную ГГЦ обнаружено не было.

Выводы. Полученные результаты, указывающие на снижение активности MMP2 и содержания VEGFA, могут свидетельствовать о возникновении патологических изменений в плаценте при экспериментальной ГГЦ во время беременности, выраженных в недостаточной интенсивности процессов васкуляризации и ангиогенеза. Поддержано средствами государственного бюджета по госзаданию АААА-А19-119021290116-1 и грантом РФФИ 18-015-00099.

Кяримов И.А., Шевченко В.Д.

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ И СУКЦИНАТА НА ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

(Научный руководитель – асс. Марсянова Ю.А.)

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Рязань, Российская Федерация

Введение. При экспериментальной гипоксии чрезмерная интенсивность свободнорадикальных процессов приводит к повреждению мембран митохондрий. Эффективность биологического окисления снижается, и клетка не получает энергии. В связи с этим нарушаются функции органов и жизнедеятельность организма в целом. Кислородное голодание способствует образованию окислительного стресса, представляющего собой дисбаланс прооксидантных и антиоксидантных реакций организма. Сукцинат – универсальный внутриклеточный метаболит организма человека, который может использоваться для коррекции гипоксических состояний.

Препараты сукцината за счет отсутствия токсического действия могут широко применяться в качестве биологически активных добавок.

Цель. Установить изменения, которые вызывает гипоксия в метаболизме мышечной ткани и при коррекции гипоксии введением раствора сукцината.

Материал и методы. В исследовании было использовано 32 половозрелых белых крыс самцов линии Wistar, массой 220-270 г. Животные были разделены на 4 группы. Первая группа использовалась в качестве контроля. Вторая группа подвергалась действию острой гипоксии. Для моделирования гипоксии крысу держали в герметичной емкости объемом 1000 мл в течение 30 минут. Третьей группе вводили внутрибрюшинно раствор сукцината из расчета 100 мг/кг массы тела в течение 14 дней. Четвертая группа подвергалась действию гипоксии на фоне внутрибрюшинного введения раствора сукцината в течение 14 дней. Крыс наркотизировали, отбирали мышечную ткань, которую затем гомогенизировали. Далее гомогенаты центрифугировали 10 мин при 1000 g. Общую активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) измеряли набором «ЛДГ-2-ОЛЬВЕКС». Лактат определяли набором «МОЛОЧНАЯ КИСЛОТА-ОЛЬВЕКС». Определение содержания пирувата проводили модифицированным методом Умбрайт. О состоянии антиоксидантной системы мышечной ткани судили по изменению активности супероксиддисмутазы с использованием реакции аутоокисления кверцетина. Для расчётов в каждой пробе определяли концентрацию общего белка по методу Лоури. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы StatSoft STATISTICA 12.

Результаты. Острая гипоксия и введение сукцината не повлияли на активность лактадегидрогеназы в мышечной ткани. Изменения в содержании пирувата в мышечной ткани в исследуемых группах не наблюдается.

Содержание лактата у животных, подвергшихся острой гипоксии на фоне введения сукцината, оказалось в 1,3 раза больше относительно контроля. Наблюдается тенденция к повышению содержания лактата при острой гипоксии на фоне введения сукцината.

У животных на фоне введения сукцината отношение пирувата к лактату составило 0,035 [0,033; 0,040], а при гипоксии на фоне введения сукцината – 0,027 [0,025; 0,031]*. Наблюдается статистически значимое снижение соотношения пируват/лактат в мышцах на фоне введения сукцината животным. Из результатов (1 группа – 9,539 [8,204; 10,046], 2 группа – 10,818 [10,414; 11,325]*; 3 группа – 7,013 [5,238; 8,179], 4 группа – 7,529 [7,152; 8,368]) следует, что активность супероксиддисмутазы в мышечной ткани статистически достоверно увеличивается при острой гипоксии. Это свидетельствует об изменении свободнорадикальных процессов в ткани.

Выводы. Активность ЛДГ не изменилась, но переключение мышечной ткани на работу в анаэробных условиях можно оценить по изменению соотношения пируват/лактат, на которые в нашем эксперименте повлияли только условия гипоксии, но не введение сукцината. Это также подтверждается изменением активности супероксиддисмутазы.

Михель А.В.¹, Щербицкая А.Д.^{1,2}

НЕЙРОТРОФИНЫ ПЛАЦЕНТЫ И МОЗГА ПЛОДА ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

(Научный руководитель – к.б.н. Милютина Ю.П.)

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отга

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Плацента является важным органом, обеспечивающим коммуникацию в системе «мать–плод», поэтому любые изменения в ее функциональном состоянии негативно отражаются на развитии плода. Достаточно распространенным токсическим фактором во время беременности является повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) в организме матери. Известно, что пренатальная гипергомоцистеинемия (ПГГЦ) способна приводить к нарушению инвазии трофобласта, отслойке и микротромбозу плаценты, а также к различным нейродегенеративным патологиям плода. Такие нейротрофические факторы, как BDNF и NGF, участвуют в процессах роста и дифференциации клеток трофобласта, играющих важную роль в формировании плаценты, и нейронов в ЦНС плода. Тем не менее существует крайне мало работ, посвященных изучению влияния материнской гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на функциональное состояние плаценты и мозга плода, особенно в контексте влияния данного патологического состояния на нейротрофические факторы BDNF и NGF.

Цель. Изучить влияние материнской ГГЦ на экспрессию и содержание нейротрофических факторов в мозге плодов, а также в материнской (МЧП) и плодной (ПЧП) частях плаценты самок крыс 20-го дня беременности (E20).

Материал и методы. Самки крыс линии Wistar были поделены на две группы: экспериментальная – животные, которым с 4-го дня беременности и до родов вводили раствор метионина (0,6 г/кг); контрольная, в которой самкам вводили воду. На E20 у самок были извлечены плаценты и плоды. Исследование экспрессии нейротрофических факторов был проведен с помощью ПЦР в реальном времени, содержания – методом иммуноблоттинга. Статистический анализ был выполнен в программе «Statistica 10».

Результаты. Были обнаружены две фракции нейротрофического фактора BDNF, которые соответствовали его зрелой форме (mBDNF) и незрелому предшественнику (proBDNF) с молекулярными массами ~14 кДа и ~29 кДа соответственно. При этом содержание proBDNF было достоверно выше во всех исследуемых тканях в группе с материнской ГГЦ. Экспрессия данного нейротрофического фактора повышалась в мозге плода. Кроме этого, в группе с ПГГЦ было отмечено достоверное повышение уровня proNGF (~ 31 кДа) в МЧП и ПЧП.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об изменении экспрессии и процессинга нейротрофических факторов в условиях ГГЦ матери. Подобное явление может вести к усилению апоптотических процессов, поскольку незрелые формы нейротрофинов способны к взаимодействию с рецептором p75NTR, в отличие от зрелых форм, имеющих сродство к Trk-рецепторам и участвующих в протекторных функциях.

Поддержано средствами государственного бюджета по госзаданию (АААА-А19-119021290116-1, АААА-А18-118012290373-7) и грантами РФФИ 18-015-00099 и 20-015-00388.

Морозов А.М., Пельтихина О.В., Соболев Е.А.

О КОРРЕЛЯЦИИ СТАРТОВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ pH И ХАРАКТЕРА РЕГЕНЕРАЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ

(Научный руководитель – к.м.н. Кадыков В.А.)

Тверской государственной медицинской академии

Тверь, Российская Федерация

Введение. Водородный показатель неповрежденной кожи варьируется от 3 до 7. Например, pH здоровой кожи лица и головы – 4,7-5,7, pH ладоней – 6,2-6,5. Однако в среднем на большей поверхности тела сохраняется слабокислое состояние среды. Однако при повреждении целостности кожных покровов нарушается и кислотно-щелочной баланс кожи. После заживления дефекта водородный показатель нормализуется, но в процессе регенерации данный показатель остается весьма нестабильным.

Цель. Выяснить влияние изменения водородного показателя поврежденных тканей в послеоперационной ране на характер заживления раны.

Материал и методы. На базе хирургического отделения ГБУЗ ГКБ №7 было проведено исследование показателя pH послеоперационной раны путем лакмусовой пробы у 78 пациентов. Измерение проводили на первые, третьи и пятые сутки после операции. Для характеристики процесса регенерации определяли экссудацию и болевой синдром. Во всех случаях использовался одинаковый шовный материал – капрон, поэтому влиянием материала можно пренебречь.

Результаты. В первые сутки послеоперационного периода у большинства пациентов pH раны равнялся 8, водородный показатель, равный 7, встречался лишь в 32,1 % случаев. Интенсивность болевого синдрома в первые сутки была схожа у представителей обеих групп, однако в динамике обладатели более высокого водородного показателя дольше испытывали интенсивные болевые ощущения. У 24 пациентов с pH=8 высокая интенсивность боли сохранялась до пятых суток. Помимо этого экссудация в первой группе протекала более интенсивно, а в 14 случаях сохранялась до конца исследования, что составило 17,9 % от всех испытуемых. Во второй группе, где стартовый pH равнялся 7, процессы заживления раны протекали более интенсивно. Так, у всех обследованных данной группы болевой синдром был менее выражен на первые и третьи сутки, а на пятые сутки отсутствовал. Экссудация была менее выражена. Кроме того, отмечалось более быстрое изменение pH раны в динамике – к пятым суткам показатель снизился до 5-6 единиц, приближаясь к показателю здоровой кожи. В первой же группе и к концу наблюдения водородный показатель раны сохранялся на уровне 7-8.

Выводы. Анализ результатов демонстрирует, что показатель pH послеоперационной раны, близкий к нейтральному, следует считать оптимальным. Именно pH, равный 7, соответствовал более быстрому заживлению раны, меньшей выраженности экссудации и болевого синдрома. У пациентов со стартовым более щелочным водородным показателем можно предположить более замедленное заживление раны.

Мусина Д.Т.

**МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ
ПРИРОДЫ ОПТИЧЕСКИХ И ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ
ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ
С РАЗЛИЧНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ**

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Галкин М.А.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Индоцианин зеленый (ИЦЗ) – флюоресцентный краситель, перспективный для применения в различных хирургических специальностях для предоперационной диагностики и неинвазивной визуализации. Однако флюоресценция ИЦЗ подвержена влиянию буфера, pH, значительно снижается при повышении концентрации вследствие агрегации. Указанная нестабильность является причиной, по которой использование ИЦЗ невозможно без применения молекулоносителей, стабилизирующих его свойства.

Цель. Изучение физико-химических свойств ИЦЗ, предрасполагающих его к взаимодействию с различными молекулами, в том числе альбумином и липосомами – перспективными для стабилизации свойств красителя носителями. Предложена методология изучения свойств ИЦЗ в комбинации с различными веществами с целью оценки их перспективности для доставки красителя в патологический очаг.

Материал и методы. Квантово-химическое моделирование (HyperChem) использовалось для определения свойств ИЦЗ и моделирования взаимодействий с носителями.

Липосомы из фосфатидилхолина получены экструзией. Липосомный и связанный с белком ИЦЗ получены путем инкубации растворов в различных концентрационных соотношениях в течение 2 часов в темноте при перемешивании.

Гель-хроматография использовалась для отделения связанного с носителем красителя от свободного, спектрофотометрия – с целью оценки оптических свойств, спектрофлуориметрия – для оценки связывания ИЦЗ с альбумином, прочности связывания красителя с липосомами.

Результаты. Наиболее реакционноспособные центры находятся на атомах кислорода ($-0,374\text{eV}$), энергия НВМО $-5,269$, энергия ВЗМО $-10,399$, что свидетельствует о наличии и электрофильных, и нуклеофильных свойств у молекулы. Моделирование взаимодействий подтверждает гипотезу о внедрении ИЦЗ в мембрану липосом и заякоривании в ней, в гидрофобных карманах белка.

Агрегаты и димеры ИЦЗ обладают непредсказуемыми оптическими и неудовлетворительными флюоресцентными свойствами, следовательно, необходим поиск носителей, стабилизирующих ИЦЗ в мономерной форме. Фотометрически наблюдаются 2 пика: при 780 нм, отражающий оптические свойства свободного ИЦЗ, и смещающийся в зависимости от концентрации ИЦЗ ($725 \rightarrow 680$ нм) пик, отражающий свойства агрегатов, преобладающий уже при концентрации 30 мкМ. Введение альбумина/липосом в раствор приводит к значительному снижению амплитуды данного пика. Фотометрически проведена оценка устойчивости препаратов: липосомный ИЦЗ устойчив в течение 24 часов, оптические свойства свободного

ИЦЗ значительно ухудшаются за данный промежуток времени. Флуориметрически присутствие агрегатов отражается снижением интенсивности флуоресценции образцов. Оценка образцов фотометрически или флуориметрически не дает исчерпывающих результатов, следовательно, необходимо применение обоих методов.

Гель-хроматография позволяет очистить раствор от несвязанного с носителем ИЦЗ для расчета стехиометрии связывания, так для альбумина она составляет 1:1, что подтверждается фотометрически и флуориметрически.

Выводы. Установлено, что ИЦЗ активно взаимодействует с гидрофобными веществами, что подтверждено данными квантово-химического моделирования, следовательно, лучшими носителями для ИЦЗ являются гидрофобные карманы альбумина и липосомы.

Показано, что изучение свойств получаемых препаратов ИЦЗ-носитель методами спектрофотометрии и спектрофлуориметрии дает достаточный объем информации для оценки перспективности того или иного носителя для использования в экспериментах *in vivo*. Для определения стехиометрии с целью освобождения от свободного красителя рекомендуется использование метода гель-хроматографии.

Надей О.В.

**ВЛИЯНИЕ ИОНОВ ФТОРА НА ЭКСПРЕССИЮ
ГЕТЕРОТРИМЕРНЫХ G-БЕЛКОВ И МАЛЫХ ГТФАЗ
В ГИППОКАМПе И КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ КРЫС**

(Научный руководитель – к.б.н. Агалакова Н.И.)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время накоплено много данных, свидетельствующих о том, что избыточное поступление F⁻ в организм может быть причиной различных неврологических и когнитивных расстройств. Ранее мы показали, что интоксикация крыс F⁻ приводит к снижению их способности к пространственному обучению и формированию долговременной памяти. Процессы синаптической пластичности, лежащие в основе формирования памяти, тесно связаны с состоянием актинового цитоскелета, который контролируется мембранными G-белками и малыми ГТФазами. Например, активация белков RhoA и RhoB необходима для долговременной потенциации, но их продолжительная стимуляция приводит к ингибированию формирования дендритных шипиков, в то время как белки Rac1 и Cdc42 являются положительными регуляторами синаптической пластичности, стимулирующими полимеризацию и стабилизацию актина. Одной из причин гиперстимуляции Rho ГТФаз может быть активация Gαq-белков. В центральной нервной системе наиболее распространённым гетеротримерным G-белком является Gαo-белок, и изменения его экспрессии часто наблюдаются при нейродегенеративных процессах. Важную роль в процессах синаптической пластичности также играют Gαz-белки, которые регулируют транспорт мембранных ионных каналов.

Цель. Охарактеризовать влияние длительной интоксикации F⁻ на экспрессию некоторых гетеротримерных G-белков и малых ГТФаз в клетках гиппокампа и КБП (коры больших полушарий) крыс.

Материал и методы. Самцы крыс линии Wistar в течение года получали воду *ad libitum* с 5, 20 и 50 мг/л F^- (в виде NaF). Гомогенаты тканей гиппокампа и КБП разделяли на цитозольные и мембранные фракции методом дифференциального центрифугирования. Экспрессию G-белков оценивали методом иммуноблоттинга.

Результаты. Длительная интоксикация животных F^- привела к увеличению экспрессии Gαo и Gαq белков в мембранах клеток гиппокампа, хотя уровень Gαi и Gαz не изменялся. В клетках КБП под действием F^- наблюдалось уменьшение экспрессии Gαq-белков в мембранной фракции и повышение иммунореактивности Gαz-белков в цитозоле. Избыточное потребление F^- сопровождалось снижением уровня ГТФаз RhoA и RhoB в цитозольной фракции клеток гиппокампа, но увеличением экспрессии этих сигнальных молекул в мембранной фракции, т.е. к их активации и транслокации из цитоплазмы к мембранам, в то время как содержание белков Cdc42 и Rac-1/2/3 в обеих субклеточных фракциях не изменялись. В клетках КБП, наоборот, под действием F^- было выявлено уменьшение иммунореактивности Cdc42 и Rac-1/2/3 в мембранной и увеличение их содержания в цитозольной фракции, что указывает на интернализацию этих сигнальных молекул. Кроме того, в мембранах КБП наблюдалось снижение экспрессии ГТФаз RhoB и RhoC.

Выводы. Избыточное потребление NaF крысами приводит к изменению активности мембранных Gαz-белков, одна из функций которых связана с регуляцией транспорта Ca^{2+} через Ca^{2+} -каналы, что может приводить к увеличению входа Ca^{2+} в клетки и повреждению нейронов вследствие нарушения Ca^{2+} сигнализации. Изменение экспрессии мембранных Gαo-белков в гиппокампе крыс может свидетельствовать о нейродегенеративных процессах. Активация и транслокация ГТФаз RhoA и RhoB из цитозоля к мембранам в клетках гиппокампа может быть следствием гиперстимуляции Gαq-белков и приводить к нарушению сигнальной трансдукции, а интернализация ГТФаз Cdc42 и Rac-1/2/3 в клетках КБП может указывать на дестабилизацию актинового цитоскелета, нарушение формирования дендритных шипиков и, соответственно, синаптических контактов между нейронами.

Работа выполнена в рамках гос. задания (АААА-А18-118012290371-3).

Перетягин П.В., Соловьева А.Г., Перетягин С.П.

ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ КРОВИ ПРИ ПРОДОЛЖЕННОМ КУРСЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Бояринов Г.А.)

Приволжский исследовательский медицинский университет

Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. Озонотерапия является высокоэффективным методом лечения, основанным на применении активной формы кислорода (АФК). Однако использование любых АФК в биологии и медицине сталкивается с проблемой интенсификации свободнорадикального окисления (СРО), активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) биологических мембран. В этой связи актуально изучение механизмов СРО при использовании АФК в условиях их хронического воздействия на организм млекопитающих.

Цель. Исследование влияния разных доз озона (0,6; 2,0 и 8,0 мкг) на про- и антиоксидантные системы крови интактных крыс при длительном его применении.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 40 крысах-самцах линии Wistar, разделенных на 4 равные группы. Длительность эксперимента – 30 суток. Животным 1-й группы ежедневно внутрибрюшинно вводили 1 мл 0,9 % раствора NaCl с насыщающей концентрацией озона 3000 мкг/л и дозой O₃ – 0,6 мкг на одно животное; во 2-й группе – 10000 мкг/л (2 мкг); в 3-й группе – 40 000 мкг/л (8 мкг) соответственно. Крысы 4-й группы составили контроль (без манипуляций). Животных выводили под наркозом (золетил + ксила).

В плазме крови и эритроцитах изучали активность СРО с помощью метода индуцированной биохемилюминесценции на БХЛ-06 (Н.Новгород). Оценивали следующие параметры: tg 2α – характеризует скорость спада СРО в плазме; S – светосумма хемилюминесценции за 30 сек., а также определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах методом M.Uchiyama, M.Mihara. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по ингибированию образования продукта аутоокисления адреналина. Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты. Длительное применение низкой дозы озона (0,6 мкг) способствовало уменьшению показателя S эритроцитов, свидетельствуя о росте их перекисной резистентности на 44 % (p<0,05). При введении озона в дозе 0,6 мкг отмечено возрастание АОА плазмы на 21 % по сравнению с контрольными животными и повышение активности СОД в эритроцитах на 11 % (p<0,05). Выявлено уменьшение количества промежуточного продукта ПОЛ – МДА на 46 % в плазме крови и на 25 % в эритроцитах (p<0,05). Большее количество озона (2,0 и 8,0 мкг) способствовало снижению параметра S в эритроцитах на 35 % и 32 % по сравнению со здоровыми животными, соответственно (p<0,05). Дозы озона в 2,0 и 8,0 мкг оказывали эффект снижения общей антиоксидантной активности в плазме крови на 28 % и 24 % соответственно, по сравнению с использованием низких доз озона (0,6 мкг) (p<0,05). Применение больших доз O₃ (2,0 и 8,0 мкг) связано с увеличением активности СОД в эритроцитах на 18 % и 19 % соответственно (p<0,05). Концентрация МДА в плазме снизилась на 26 % (2,0 мкг) и 54 % (8,0 мкг) по сравнению с интактной группой (p<0,05).

Выводы. Использование низких доз (0,6 мкг) O₃ сопровождалось минимальным влиянием на ПОЛ в крови с преимущественным защитным антиоксидантным действием как на системном уровне (кровь), так и на клеточном (эритроциты). Использование больших доз озона (2,0 и 8,0 мкг), также активирующих СОД, сопровождалось снижением воздействий O₃ на окислительно-восстановительные процессы организма.

Рыбин А.А.¹, Заева А.-Д.А.²

РОЛЬ ГИГИЕНЫ И ПРОФИЛЯ ПИТАНИЯ В ОБРАЗОВАНИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА

(Научный руководитель – к.б.н. Попова Т.А.)

¹Волгоградский государственный медицинский университет

²Омский государственный медицинский университет
Волгоград, Омск, Российская Федерация

Введение. Согласно официальной статистике ВОЗ около 98 % людей в мире на протяжении своей жизни страдают от заболеваний полости рта, начиная от кариеса и заболеваний тканей пародонта до раковых опухолей. Такие заболевания приводят к разрушению зубной эмали, кровоточивости десен, расшатыванию и выпадению зубов, что не только снижает качество жизни, но и приводит к экономическим потерям среди населения.

Цель. Оценить влияние различных гигиенических процедур и профиля питания на микрофлору полости рта.

Материал и методы. Для исследования были отобраны 36 участников, заполнивших специальную анкету, по результатам которой сформированы группы. Первая группа использовала для гигиены полости рта только чистку зубов, вторая – только ополаскиватель, третья – комплексную гигиеническую процедуру. Также участников разделили по гендерному признаку и по употреблению сладкого. После этого мы приступили к отбору проб, который проводился путем соскоба с эмали зуба и с буккального эпителия. Хранение собранных проб по времени составляло 24 часа. Следующим этапом нашей работы было выделение бактериальной ДНК. Процесс выделения ДНК осуществляли двумя способами: Проба-Рапид-Генетика и Проба-ГС. В ходе выделения мы выяснили, что способ Проба-Рапид-Генетика наиболее быстрый по времени, поскольку состоит всего из двух стадий. Проба-ГС, или сорбентный метод, оказался наиболее точным способом для выделения бактериальной ДНК. Для детекции микрофлоры применяли полимеразную цепную реакцию, использовались праймеры на 6 видов микроорганизмов: *A. actinomycetemcomitans*, *C. albicans*, *T. forthyensis*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* и *T. denticola*.

Результаты. Для первой группы участников были выявлены следующие зависимости: до проведения гигиенических процедур у участников проявлялись 4 вида патогенных микроорганизмов: *A. actinomycetemcomitans*, *C. albicans*, *T. forthyensis* и *P. intermedia*. После проведения чистки зубов у участников наибольшему влиянию зубной пасты подвергся грибок *C. albicans*. *A. actinomycetemcomitans* и *T. forthyensis* остались на том же уровне, что говорит о нечувствительности этих штаммов к зубной пасте. Во второй группе исследования были найдены 3 вида микроорганизмов, в том числе: *T. denticola*, *T. forsythensis* и *P. intermedia*. Уровень данных штаммов практически не изменился на протяжении эксперимента. При этом после гигиенической процедуры была выявлена *C. albicans*, которой не было до проведения ополаскивания. В результате комплексной гигиены полости рта с использованием пасты и ополаскивателя мы заметили уменьшение количества патогенных микроорганизмов, таких как *Candida albicans* и *Treponema denticola*, на 10 % и 28,6 % соответственно. При сравнении участников по профилю питания выяснилось, что у людей, часто употребляющих сладкое,

наблюдается повышенная концентрация бактерии *P. gingivalis*, которая в свою очередь вызывает кариес и рак поджелудочной железы. У людей, которые умеренно употребляют сладкое, такой вид бактерии отсутствовал. При сравнении мужчин и женщин установлено, что до гигиенических процедур содержание бактерий у женщин выше, чем у мужчин.

Выводы. Таким образом, зубная паста наиболее эффективно влияет на *C. albicans*. Ополаскиватель незначительно уменьшает количество бактерий. Комплексная гигиена сокращает количество практически всех видов патогенных микроорганизмов. Немаловажную роль на состав микрофлоры ротовой полости оказывает употребление сладкого. Сравнивая микрофлору ротовой полости мужчин и женщин, мы обнаружили, что гигиена сокращала количество патогенных бактерий преимущественно у мужчин.

Сальникова Д.И.^{1,2}, Воронцова С.К.³, Андреева О.Е.¹, Ширинян В.З.³

**СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ
НОВЫХ ПЕНТАРАНОВ НА КЛЕТКАХ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MCF-7**

(Научный руководитель – к.б.н. Щербаков А.М.)

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского

Москва, Российская Федерация

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) составляет 25 % среди всех типов злокачественных новообразований у женщин. Несмотря на значительные успехи таргетной терапии, поиск новых лекарственных кандидатов остается актуальным. Пентараны являются аналогами стероидов и представляют перспективный фармакологический класс.

Цель. Изучить антипролиферативное действие новых пентаранов на *in vitro* модели РМЖ.

Материал и методы. Циклизацию халконов на основе ацетата 16-дегидропрегненолона проводили в безводном дихлорметане в присутствии тетрахлорида титана. Восстановление хлорзамещенных D-аннелированных пентациклических стероидов проводили в метаноле в присутствии цинка и ацетата аммония. Культура клеток РМЖ MCF-7 получена из АТСС. Клетки инкубировались в среде DMEM, содержащей 10 % FBS, вместе с препаратами в течение 72 ч. МТТ-тест применён для оценки биологических эффектов соединений. Для поиска потенциальных мишеней использована программа SwissTargetPrediction [1, 2].

Результаты. Ранее неизвестные D-аннелированные пентациклические стероиды синтезированы в 3 стадии из ацетата 16-дегидропрегненолона. Ключевая стадия синтетического протокола – кислотно-катализируемая циклизация Назарова. Реакция протекает региоселективно по сценарию прерванной реакции Назарова с захватом галоген-аниона. Синтезированы 8 целевых соединений с выходом 67-91 %. Цитотоксические эффекты соединений оценены на линии клеток РМЖ MCF-7. Значения IC₅₀ варьировали от 7,3 до 25 мкМ. Наибольшей активностью обладают соединения VRC216 ((6aR,8aS)-6a,8a-диметил-11-(4-хлорфенил)-

1,6,6a,6b,7,8,8a,8b,10,11,11a,12,12a,12b тетрадекагидропенталено[2,1-a] фенантрен-4,9(2H,5H)-дион) и VRC309 ((6aR,8aS)-11-ба,8а-диметил-(4-фторфенил)-1,6,6a,6b,7,8,8a,8b,10,11,11a,12,12a,12b тетрадекагидропенталено[2,1-a] фенантрен-4,9(2H,5H)-дион) с IC_{50} $8,8 \pm 0,9 \mu M$ и $7,3 \pm 0,8 \mu M$ соответственно. Пентаран VRC309 продемонстрировал высокую антипролиферативную активность и был выбран как соединение-лидер для дальнейших исследований. С помощью базы данных SwissTargetPrediction выполнен поиск потенциальных молекулярных мишеней для соединения VRC309. Наиболее вероятными белковыми мишенями являются сопряжённые с G-белком рецепторы семейства A, цитохром P450 19A1 и ядерные рецепторы. Путём репортерного анализа оценивали нежелательную (агонистическую) активность соединений в отношении рецептора эстрогенов альфа ($ER\alpha$). Пентараны не активируют $ER\alpha$, и развитие пентаранов перспективно для терапии $ER\alpha$ -позитивных форм рака.

Выводы. Продемонстрировано ингибирующее действие новых пентаранов на клетки РМЖ MCF-7. Не выявлены агонистические эффекты пентаранов в отношении $ER\alpha$. Соединение VRC309 выбрано в качестве лидерного для дальнейших экспериментов.

Работы выполнены при финансовой поддержке РФФИ, проекты № 18-13-00308 (синтез) и № 18-29-09017 (биология).

Шевченко О.В.^{1,2,3}, Плехова Н.Г.³, Тананаев И.Г.²

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ
ХЛОРИНА E6 С ЕВРОПИЕМ ДЛЯ РАДИОФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Лукьянов П.А.)

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН

²Дальневосточный федеральный университет

³Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России
Владивосток, Российская Федерация

Введение. Согласно информации, представленной Минздравом России, в 2018 году на территории РФ зафиксировано 3,7 млн человек, больных тем или иным онкологическим заболеванием. Это составляет около 2,6 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Для проведения эффективных мер в этой сфере до декабря 2024 года должен быть в полной мере реализован Национальный федеральный проект «Здравоохранение», а именно, «Борьба с онкологическими заболеваниями». Цель проекта заключается в том, чтобы «снизить смертность от новообразований, в том числе злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. жителей...». Одним из интенсивно развивающихся методов лечения онкологии является фотодинамическая терапия, подразумевающая фотоактивацию лекарственного препарата под действием красного света лазера с последующей генерацией активных форм кислорода, разрушающих опухолевую клетку.

Цель. Разработка и исследование свойств комплексов состава $Eu-E_6$ и $PEI-E_6-DTPA-Eu$ для применения в области радиофотодинамической терапии онкологических заболеваний.

Материал и методы. Для синтеза молекулярных комплексов применяли «Фотодитазин» (хлорин E₆, ООО «Вета-Гранд», Россия); полиэтиленимин (PEI) (Sigma-Aldrich, США) с молекулярной массой 25000 дальтон, диэтилентриаминпентауксусную (ДТРА, Acros, USA), водорастворимый карбодиимид (Sigma-Aldrich, США), N-оксисукцинимид (Sigma-Aldrich, США) и 4-диметиламинопиридин (DMAP, Sigma-Aldrich, США), Europium(III) chloride hexahydrate (Sigma-Aldrich, США). Конъюгаты получали по ранее разработанным методам, диализовали против дистиллированной воды и лиофильно высушивали. Оптические характеристики определяли на планшетных спектрофотометрах m-Quant и Synergy H1 (BioTek, США). Флуоресцентные параметры и генерацию активных форм кислорода (АФК) исследовали на планшетных флуориметрах FL-600, Synergy H1 (BioTek, США) и спектрофлуориметре RF-5301 PC (Shimadzu, Japan). Воздействие тормозным излучением для проведения радиофотодинамической терапии проводили в Приморском краевом онкологическом диспансере г. Владивосток на линейном ускорителе TrueBeam (Varian, USA).

Результаты. Исследование спектров поглощения полученных комплексов подтверждает наличие хлорина E₆ и согласуется с данными литературы. Максимумы их поглощения располагаются в области 403, 505 и 652 нм. Кроме того, молекула хлорина E₆ имеет два асимметрических атома углерода, специфический угол оптического вращения составляет $[\alpha]_D^{25} = +0,029$ (C 0,05 мг/мл, H₂O), что может быть также использовано в дальнейшем как характеристика итоговых конъюгатов.

Функциональность синтезированных комплексов заключается в их способности генерировать активные формы кислорода при воздействии, на первом этапе, красным светом лазера. Показано, что оба вещества способны к генерации при облучении включительно до 45 минут. Более важным является исследование их способности к аналогичной генерации АФК, но при поглощении дозы радиации с энергией фотонов до 6 МэВ. В условиях эксперимента определено, что оптимальной дозой является 2 Гр. Эта же доза и энергия фотонов применяются для радиологического лечения пациентов.

Выводы. Таким образом, показана функциональность полученных соединений и перспектива их применения в области радиофотодинамической терапии глубинных новообразований за счет введения в структуру ионов европия, способных возбуждаться при проведении радиотерапии. Далее будет исследована биологическая активность этих структур.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90185.

СЕКЦИЯ «БИОИНФОРМАТИКА»

Андреев П.Ю.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КОНСЕРВАТИВНОСТЬ САЙТА СВЯЗЫВАНИЯ РАБИЧЕСКОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ В ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЯХ nAChR α 1 МЛЕКОПИТАЮЩИХ

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

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Воронеж, Российская Федерация

Введение. Возбудитель бешенства представляет собой нейроинфекционный агент вирусной природы с крайне высоким тропизмом к спинальным и церебральным структурам, инфильтрация которых вирусными частицами лежит в основе морфогенеза фатального энцефаломиелита. Эпизоотический процесс бешенства имеет широкий таксономический охват. Существует точка зрения о том, что восприимчивостью к рабической инфекции обладают все млекопитающие или, во всяком случае, их подавляющее большинство. Возможное объяснение такой широкой таксономической восприимчивости к бешенству может состоять в высокой консервативности молекулярных механизмов реализации инфекционного процесса. Описаны 5 клеточных рецепторов вируса, включая p75NTR, NCAM, mGluR₂, β -интегрин и nAChR α ₁, для которого точно картирован сайт связывания (RVBS) с вирусным гликопротеидом (RVG). Мы предполагаем, что RVBS в холинергических структурах млекопитающих может обладать высокой степенью консервативности, что объясняет восприимчивость широкого спектра животных к возбудителю бешенства.

Цель. Идентификация сайта связывания рабического возбудителя в полипептидных цепях nAChR α ₁ млекопитающих, анализ его филогении и молекулярной консервативности первичной, вторичной и трехмерной структур в свете предположения о высокой степени их эволюционной стагнации и возможной роли этого обстоятельства в восприимчивости широкого спектра видов к бешенству.

Материал и методы. В базе данных UniProt были найдены все имеющиеся сиквенсы nAChR α ₁ млекопитающих (n=61), последовательность сайта связывания рабического возбудителя (RVBS) в полипептидной цепи nAChR α ₁ T. Californica (торпедо-пептид, T-32) была взята из литературного источника. С помощью приложения Unipro UGENE v37.0 (алгоритм MAFFT) было выполнено MSA T-32 и всех сиквенсов nAChR α ₁, в результате чего во всех ортологах был идентифицирован репертуар, гомологичный T-32. Локальный элайнмент гомологов T-32 был сохранён отдельным файлом, на основе которого было реконструировано филогенетическое дерево методом PHYLP Neighbor Joining. Взаимоотношение сиквенсов на филодендрограмме иллюстрирует наличие 5 крупных ветвей, для которых были установлены консенсусные последовательности и предсказаны их третичные структуры с помощью сервера I-TASSER. Таким образом, были получены 5 консенсусных пептидов (CPs) млекопитающих, PDB-модели которых были проанализированы в приложении UCSF Chimera v1.5. Следующим шагом стало предсказание третичной структуры фрагмента RVG (31 остаток, последовательность взята из публикации),

взаимодействующего с RVBS с помощью сервера I-TASSER, после чего был выполнен докинг каждого из CP и фрагмента RVG в приложении Hex 8.0.0.

Результаты. Было установлено, что во всех сиквенсах nAChR α_1 млекопитающих (n=61) выявляется высококонсервативный репертуар, гомологичный T-32, в котором присутствуют 24 идентичных аминокислотных остатка (75 %). Анализ филодендрограммы показывает наличие 5 ветвей, при этом RVBS человека (SGEWWIKESRGWKHSVTYSCCPDTPYLDITYH) находится в наиболее близких филогенетических отношениях с шимпанзе, бонобо и гориллой. Предсказанные PDB-модели CPs демонстрируют гомологичный паттерн фолдинга: их вторичная структура представлена двумя антипараллельными β -складчатыми листами и рандомизированным клубком. Молекулярный докинг CPs и фрагмента RVG показывает схожую манеру образования молекулярного комплекса.

Выводы. RVBS присутствует во всех анализируемых последовательностях nAChR α_1 млекопитающих, обладая высокой консервативностью аминокислотного контекста, схожими надпервичными структурами и манерой взаимодействия с RVG, что является возможным объяснением восприимчивости широкого таксономического спектра видов к бешенству.

Арефьева Н.А.¹, Мартынова А.С.¹

БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУР CRISPR-CAS СИСТЕМ *BACILLUS THURINGIENSIS* SSP И ДЕТЕКЦИЯ ЧЕРЕЗ НИХ ФАГОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕРАПИИ ПРОТИВ ПАТОГЕНОВ ГРУППЫ *B. CEREUS*

(Научный руководитель – к.б.н., Джисоев Ю.П.²)

¹Иркутский государственный университет

²Иркутский государственный медицинский университет

Иркутск, Российская Федерация

Введение. *Bacillus thuringiensis* (*Bt*) – грамположительная бактерия, продуцирующая спектр белковых токсинов. Хотя *Bt* не является патогеном человека, она тесно связана с некоторыми патогенными бактериями, включая *B. Anthracis* и *B. cereus*. Данные три вида входят в группу *B. cereus*. Имеются исследования, в которых показано, что некоторые из фагов *Bt* могут также лизировать штаммы *B. anthracis* и *B. cereus*. Информацию о фагах, к которым бактерия имеет устойчивость, можно получить, анализируя спейсеры CRISPR-Cas систем – иммунной системы бактерий и архей. Согласно базе данных CRISPRdb, в группе *B. cereus* CRISPR-Cas системы имеются только в плаزمидах *Bt*.

Цель. Проведение биоинформационного поиска и анализа структур CRISPR-Cas систем в плазмидах *Bt* и скрининг через спейсеры CRISPR-кассет фагов, которые в перспективе могут быть использованы для борьбы с патогенными штаммами *B. anthracis* и *B. cereus*.

Материал и методы. Материалом для исследования стали геномы плазмид *Bt*, доступные в базе данных NCBI RefSeq (<ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/release/plasmid/>), содержащей на октябрь 2020 г. 379 геномов плазмид *Bt*. С помощью программы Prodigal 2.6.3 были проаннотированы открытые рамки считывания геномов. Cas-гены были предсказаны при помощи утилиты HmmSearch, входящей

в программный пакет HMMER 3.3.1, и HMM-профилей Cas-белков из базы данных PFAM. Для детекции CRISPR-кассет были использованы программы CRISPRFinder и PILER-CR. Поиск протоспейсеров был проведен с помощью алгоритма BLASTn против фаговых и плазмидных геномов, скачанных с базы данных NCBI. Если протоспейсер был обнаружен в области белка – предоставлялась аннотация белка.

Результаты. Локусы CRISPR-Cas систем найдены в 18 крупных плаزمидях (94695-761374 п.н.), что составило около 5 % от анализируемых плазмид. Идентифицировано два варианта CRISPR-Cas систем, принадлежащих подтипам I-B и I-C. В 17 плазмидях идентифицированы CRISPR-Cas системы подтипа I-C. В трех плазмидях система CRISPR-Cas I-C представлена полными набором *cas*-генов. В остальных отсутствовали гены адаптационного модуля (*cas1*, *cas2*, *cas4*), в связи с чем данные системы не могут приобретать новые спейсеры, но способны к распознаванию и уничтожению ДНК-мишени. Кластер *cas*-генов фланкирован 2-3 CRISPR-кассетами. В трех плазмидях обнаружены локусы CRISPR-Cas системы подтипа I-B. Во всех найденных CRISPR-Cas I-B отсутствуют гены адаптационного модуля и CRISPR-кассеты. Выявлено 105 уникальных спейсеров. К 14 спейсерам найдены протоспейсеры 18 различных фагов, к 23 спейсерам найдены протоспейсеры, принадлежащие 122 плазмидам бактерий группы *B. cereus*. Протоспейсеры фагов в основном располагаются в гене, кодирующий главный капсидный белок бактериофага. На основе данного подхода можно создать базу детектируемых фагов и после их апробации в экспериментах выявлять фаги, способные таргетно лизировать патогенные штаммы группы *B. cereus*.

Выводы.

1. CRISPR-Cas локусы были найдены у 5 % анализируемых плазмид *Bt*, большинство из которых не содержит генов адаптационного модуля, ответственного за приобретение спейсеров.

2. Выявлены фаги, которые, возможно, могут лизировать патогенные штаммы *B. cereus* и *B. anthracis*, что требует подтверждения экспериментальными данными.

3. Данный подход скрининга через спейсеры CRISPR-кассет фагов позволяет в перспективе разработать технологию таргетной фаговой терапии инфекций, вызываемых патогенными бактериями.

4. Значительная часть спейсеров нацелена на плазмиды бактерий группы *B. cereus*, на основании этого можно предположить, что CRISPR-Cas системы участвуют в конкуренции между плазмидами данной группы.

Буг Д.С.

АНАЛИЗ ИНТЕРФЕЙСА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ACE2 И S-БЕЛКА В ЗАДАЧЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРУГА ХОЗЯЕВ SARS-COV-2

(Научный руководитель – к.б.н. Жулин И.Б.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В свете происходящей пандемии коронавируса, возникшей в 2019 году, новый коронавирус SARS-CoV-2 находится под пристальным вниманием исследователей. Одним из основных аспектов изучения инфекции является

определение возможных хозяев на основе взаимодействия между ангиотензин-превращающим ферментом 2 типа (ACE2) и рецептор-связывающим доменом (RBD) S-белка коронавируса, так как именно формирование комплекса S-белка и ACE2 определяет возможность проникновения вируса в клетку хозяина и, следовательно, развития инфекционного процесса.

Цель. Проанализировать доступные модели кристаллических структур комплекса S-белка и ACE2 с целью определения внутримолекулярных связей, критически значимых для формирования комплекса. Определить круг хозяев коронавируса на основе интерфейса взаимодействия ACE2 и S-белка.

Материал и методы. Был проведен сравнительный анализ взаимодействия ACE2 и S-белка коронавируса на основе четырех моделей этого комплекса. Модели Wang и др. (2020), Lan и др. (2020) были получены с применением кристаллографической методики с разрешениями 2,5 Å и 2,45 Å соответственно. В работе Yan и др. (2020) использовали криоэлектронную микроскопию с более низким разрешением в 3,5 Å. Наконец, при подготовке к рентгенографической кристаллографии в работе Shang и др. (2020) описано искусственное изменение комплекса для усиления связывания между белками. Модели были загружены из базы данных RCSB PDB (Berman и др., 2000) и проанализированы при помощи сервера PDBsum (Laskowski и др., 2018). Для сравнения белков ACE2 разных видов между собой была проведена реконструкция эволюционной истории ACE2 с множественным выравниванием белковых последовательностей при помощи алгоритма Clustal Omega (Sievers, Higgins, 2018).

Результаты. Найдены очевидные несоответствия между моделями комплекса ACE2 и S-белка, полученными в исследуемых работах: например, Tyr82 ACE2 вовлечен в формирование одной водородной связи по результатам Wang и др. (2020), двух H-связей в работе Lan и др. (2020), однако согласно Yan и др. (2020) и Shang и др. (2020) Tyr82 не участвует во взаимодействии. Только в двух моделях из четырех S19 ACE2 взаимодействует с A475 S-белка. Эволюционная реконструкция ACE2 показала, что ACE, ACE2, ACE3 и CLTRN являются гомологами. ACE2 существует у всех позвоночных – от морской миноги (*Petromyzon marinus*) до человека. Можно предположить, что этот белок произошел от слияния цинковой металлопептидазы и коллектрина. С учетом всех моделей комплекса и экспериментальных данных была определена критическая для взаимодействия ACE2 и S-белка аминокислота (D30 в ACE2 человека). На основе вариации этой аминокислоты показано, что среди млекопитающих инфекционный процесс может блокироваться у китообразных, некоторых грызунов, ежей и альпак.

Выводы. Существенные разночтения в моделях комплексов ACE2 и S-белка свидетельствуют о том, что данный комплекс находится в динамике и на данный момент невозможно достоверно считать интерфейс взаимодействия S-белка-ACE2 четко установленным. Полученные данные свидетельствуют, что у большинства млекопитающих взаимодействие между ACE2 и S-белком SARS-CoV-2 возможно при условии формирования солевого мостика между 30-й аминокислотой ACE2 и K417 S-белка. Однако это взаимодействие может быть необходимым, но не достаточным для инфекционного процесса; для более глубокого анализа требуется экспериментальное исследование вклада каждого аминокислотного остатка в комплексообразование.

Горбач М.А.

РЕКОНСТРУКЦИЯ ЭВОЛЮЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ХЛОРНЫХ КАНАЛОВ – СУПЕРСЕМЕЙСТВА ГЕНОВ *CLCN*

(Научный руководитель – к.б.н. Петухова Н.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Хлорид-проводящие ионные каналы представляют собой надсемейство генов *CLCN*, специфичных для хлоридов транспортеров, и состоят из 10 белков, играющих решающую роль в регуляции гомеостаза и физиологии клетки (Jentsch и др., 2018). Учитывая столь важную для каждой живой клетки функцию, эти белки обнаружены почти во всех организмах, что предполагает их древнее эволюционное происхождение. Более того, имея ввиду человека, белки *CLCN* принимают участие в различных тканеспецифических метаболических путях, следовательно, их патогенные варианты приводят к чрезвычайно тяжелым заболеваниям (Kornak и др., 2001; Steinmeyer и др., 1991; Koch и др., 1992; Konrad и др., 2000; Lloyd и др., 1996; Naug и др., 2003). Дальнейшее глубокое картирование таких эволюционно неприемлемых позиций было бы полезным для прогностической значимости и влияния каждого варианта на функциональность белка, где оценка направления их эволюции и филогенетическая интерпретация являются основными подходами для подобного анализа.

Цель. Воссоздать эволюционную историю суперсемейства белков *CLCN* с последующим выявлением прогностической значимости и влияния основных патогенных вариантов *CLCN* на функциональность белка.

Материал и методы. Для анализа взяты самые длинные белковые продукты человека, представители каждого из групп *CLCN*. Белки, имеющие структурное сходство с каждым из человеческих белков семейства *CLCN*, были найдены с помощью BLAST (Altschul и др., 1990) против набора репрезентативных видов основных эукариотических царств: *Plantae*, *Fungi*, *Chromalveolata*, *Amoebozoa* и *Opisthokonta*. Результаты BLAST от всех девяти поисков с E-value $<10^{-4}$ и покрытием запроса более 10 % были объединены в единый набор для генерации множественного выравнивания последовательностей, которое проверялось вручную, с исправлением невыровненных областей. Результирующее выравнивание было использовано для построения филогенетических деревьев с помощью алгоритма Maximum-Likelihood с предварительным определением лучшей модели замещения с использованием сервера iqTree (Minh и др., 2020). Подход Cluster of Orthologous Groups (Adebalí и др., 2016) был использован для точного анализа белков в исходном (неотредактированном) наборе BLAST для подтверждения топологии филогенетического дерева между ветвями с низкой поддержкой bootstrap.

Результаты. Семейство *CLCN* состоит из 10 подсемейств. Филогенетический анализ показал, что все белки семейства *CLCN* содержатся в трех основных кладах: А, В и С. Полученная эволюционная реконструкция выявила существование двух основных направлений эволюции *CLCN*, которые отделились от раннего предка: одна отдельная ветвь для клады В, другая основная линия, дающая начало кладам А и С. Кроме того, была разрешена эволюционная ветвь *CLCN*-Ka/Kb, которая

показала свое преобладание в нескольких таксонах животных, а также идентифицирована отдельная подгруппа CLCN6,7-подобных белков.

Выводы. Была получена полная реконструкция эволюции суперсемейства *CLCN*, дополнительно выявлена подгруппа CLCN6,7-подобных генов. Эволюционная линия CLCNKa и CLCNKb белков была определена у млекопитающих, где только грызуны и приматы имеют отчетливое разделение паралогов CLCNK. Данный системный анализ суперсемейства генов открывает перспективы для применения его в диагностике: дальнейшее глубокое картирование эволюционно-неприемлемых позиций белка будет иметь прогностическую значимость с целью предсказания эффекта каждого варианта на функциональность белка и, следовательно, на медицинские состояния.

Минина Е.С., Новикова В.И.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ
У ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ**

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Новиков П.Д.)

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
Витебск, Республика Беларусь

Введение. Бронхиальная астма – одно из самых распространенных аллергических заболеваний у пациентов всех возрастных групп, приводящее к нарушению качества жизни и инвалидизации, что несет дополнительные значительные экономические затраты. По оценкам Всемирной организации здравоохранения в настоящее время от бронхиальной астмы страдают более 300 миллионов человек. Развитие данной патологии определяет наличие хронического аллергического воспаления, гиперреактивности дыхательных путей и структурных изменений в них – ремоделирования. В регуляции процессов пролиферации и ангиогенеза, которые являются звеньями ремоделирования дыхательных путей, участвуют сигнальные пути сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor), митоген-активируемых протеинкиназных каскадов (MAPKs – mitogen-activated protein kinases), сигнальный путь, опосредованный фосфоинозитол-3-киназой (PI3K/АКТ – phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B).

Цель. Провести анализ дифференциальной экспрессии генов сигнальных путей ремоделирования у детей с бронхиальной астмой и бронхообструктивным синдромом в анамнезе.

Материал и методы. Материалом для исследования служили 226 транскриптомов образцов периферической крови, полученных из базы данных Gene Expression Omnibus (GSE123750, GSE16032). Группа исследования включала пациентов школьного возраста с тяжелой и нетяжелой бронхиальной астмой (n=75 и n=37) и дошкольного возраста с тяжелым и нетяжелым обструктивным синдромом без выставленного диагноза бронхиальной астмы (n=62 и n=42), пациентов детского возраста в период обострения бронхиальной астмы и постприступный период (n=5 и n=5). При проведении биоинформатического анализа была выполнена визуализация сигнальных путей ремоделирования (VEGF, MAPKs, PI3K/АКТ) на основе данных дифференциальной экспрессии генов. Для анализа транскриптомных дан-

ных использовали R-Studio с подключением библиотек pathview, KEGGREST и веб-приложение Phantastus.

Результаты. В исследуемой группе наблюдалась активация VEGF, MAPKs и PI3K/AKT сигнальных путей у детей с бронхиальной астмой, при утяжелении течения заболевания была выявлена гиперэкспрессия большего количества генов анализируемых сигнальных путей (adj. p-value < 0,05). При этом не было выявлено статистически значимых различий по уровню экспрессии генов внутри исследуемых подгрупп детей с бронхиальной астмой и обструктивным синдромом в зависимости от тяжести заболевания (adj. p-value > 0,05). Анализ дифференциальной экспрессии генов в подгруппе детей с обострением бронхиальной астмой и вне обострения выявил активацию сигнальных путей ремоделирования, преимущественно за счет активации генов PI3K/AKT сигнального пути (adj. p-value < 0,05).

Выводы. У пациентов детского возраста при манифестации бронхиальной астмы происходит активация сигнальных путей, участвующих в процессах ремоделирования дыхательных путей (VEGF, MAPKs, PI3K/AKT), при этом при обострении бронхиальной астмы PI3K/AKT сигнальный путь дает дополнительный сигнал для полного митогенного ответа.

Смирнов А.С.

**ПОИСК СЕЛЕКТИВНЫХ И НЕСЕЛЕКТИВНЫХ ЛИГАНДОВ
БЕЛКОВ MAP2K1 И MAP2K2
С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА**

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Шилов Б.В.)

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова
Москва, Российская Федерация

Введение. Белки семейства MEK1/2 являются ключевыми элементами в сигнальном пути, запускающем пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и другие процессы клеточного цикла. Нарушение регуляции этого сигнального пути лежит в основе развития многих онкологических заболеваний. Известно, что разные типы онкологических заболеваний связывают с нарушениями отдельных белков семейства MEK. Наличие кармана, совмещенного с сайтом связывания Mg²⁺ и АТФ, присутствующего только в MEK-протеинах, является важным преимуществом для использования этих белков в качестве мишени для управления процессом онкотрансформации. При связывании с ингибитором в этом кармане происходит изменение конформации белка, приводящее его к каталитически неактивному состоянию. Это состояние опосредует различные биологические ответы: инактивация MEK1 останавливает переход клетки из фазы G₀ в G₁, а MEK2 – изменяет морфологию клеток и подавляет инвазию. Нарушение активации MEK1/2 наблюдается при меланоме, раке яичника, лёгкого, поджелудочной железы. В различных клинических ситуациях требуется неодинаковое ингибирование этих белков, как селективное, так и неизбирательное.

Цель. Найти возможные селективные и неселективные лиганды MEK1 и MEK2 киназ из базы данных коммерчески доступных образцов природных соединений компании InterBioScreen (БД IBS) с помощью молекулярного докинга.

Материал и методы. Структуры 31618 соединений, тестируемых на возможность связывания с MEK1 и MEK2, были взяты из БД IBS в формате sdf и конвертированы в формат pdbqt с помощью программы OpenBabel версии 2.3.1. Трехмерная структура MEK1 (PDB ID:4AN3) разрешением 2,1 Å была получена из БД Protein Data Bank (PDB) в формате pdb. Трехмерная структура MEK2 была смоделирована по гомологии с помощью веб-сервиса SWISS-MODEL. В качестве образца использовалась структура 6PP9.1B из PDB с уровнем идентичности последовательностей 81,06 %. Структуры были использованы для проведения молекулярного докинга в программе Autodock 4.2. Все запуски процедуры докинга были распределены на кластере Apache Hadoop 3.1.1, содержащем 16 узлов Intel(R) Core(TM) i3-3240 3,4 GHz, 4 GB DDR3-1600. Были получены оригинальные данные о связывании лигандов из БД IBS с MEK1, которые были также использованы в настоящей работе для обобщения оценки энергий связывания.

Результаты. Величина наименьшей энергии связывания при контрольном докинге с известным лигандом к MEK1 составила -8,82 ккал/моль. Для MEK2 было 2 контрольных лиганда с наименьшими энергиями связывания в -7,86 и -8,95 ккал/моль. Выбор селективных лигандов осуществлялся по разнице энергий, константе ингибирования, для неселективных был введен дополнительный параметр – количество водородных связей. В результате было найдено 5 селективных лигандов для MEK1, 81 – для MEK2. Также было найдено 42 неселективных лиганда.

Выводы. В результате исследования были определены 3 группы соединений, которые являются кандидатами для селективного связывания с MEK1, MEK2 и неселективного MEK1/2 и могут быть предложены для экспериментального тестирования и уточнения характера связывания. Для всех соединений рассчитаны теоретические значения энергии связывания, константы ингибирования, количество и характер водородных связей.

Холина Е.Г., Орехов Ф.С., Коваленко И.Б.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

КАТИОННЫХ АНТИСЕПТИКОВ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ

ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНОЙ РАЗНОГО ЛИПИДНОГО СОСТАВА

(Научный руководитель – д.б.н. Страховская М.Г.)

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Москва, Российская Федерация

Введение. Антисептики – класс антимикробных веществ, широко применяемых при борьбе с бактериальной инфекцией. Исследования, проведенные с помощью электронной микроскопии, показали, что под действием катионных антисептиков (КА) происходит нарушение клеточной морфологии бактериальных клеток. Основной мишенью антисептиков принято считать плазматическую бактериальную мембрану, состоящую из двойного бислоя со значительным содержанием отрицательно заряженных молекул фосфатидилглицерола, а также кардиолипина, который преимущественно концентрируется на полюсах клетки. Однако молекулярные механизмы антибактериального действия антисептиков детально не известны.

Цель. Исследовать взаимодействие катионных антимикробных соединений различных химических классов с плазматическими бактериальными мембранами с помощью метода крупнозернистой (КГ) молекулярной динамики (МД).

Материал и методы. В рамках исследования созданы КГ МД модели КА разных химических классов, включая бигуаниды (хлоргексидин, пиклоксидин), производные пиридина (октенидин), четвертичные амины (мирамистин). На основе созданных моделей изучено взаимодействие КА с двумя типами плазматических мембран грамотрицательных бактерий: 1) состава POPE:POPG 3:1, имитирующей плазматическую мембрану в основной части клетки; 2) состава POPE:POPG:CDL2 81:7:12, имитирующей плазматическую мембрану на полюсах клетки. КА добавлялись к модельным бислоям в различных соотношениях в соответствии с концентрациями, применяемыми в медицинских растворах. Расчеты КГ МД были проведены с использованием программного пакета Gromacs 2019.4. Моделирование проводилось в ансамбле NPT с использованием термостата V-rescale ($T=320$ K) и баростата Парринелло–Рамана с шагом интегрирования 20 фс. Характеристики модельных бислоев рассчитаны с использованием встроенных утилит Gromacs 2019.4 и с помощью программ, написанных на языке *Python*, с применением функций библиотеки MDAnalysis.

Результаты. Результаты моделирования выявили как сходства, так и различия во влиянии изучаемых КА на модельный бислой состава POPE:POPG. Все КА снижали коэффициенты латеральной диффузии липидов и увеличивали площадь на липид. В то же время в отличие от всех исследованных соединений только присутствие молекул октенидина индуцировало значительное уменьшение толщины модельной мембраны. Добавление всех исследованных КА приводило к уменьшению параметров порядка жирнокислотных цепей, за исключением молекул мирамистина, обладающего длинным гидрофобным хвостом. В присутствии всех КА, за исключением мирамистина, происходило образование кластеров отрицательно заряженных липидов. В модифицированных кардиолипином бислоях состава POPE:POPG:CDL2 в присутствии КА наблюдалось сходное влияние на характеристики модельной мембраны. Однако для таких бислоев также было показано, что в присутствии октенидина в высокой концентрации в бислое формируется кардиолипиновый микродомен, на который сорбируются молекулы октенидина в виде мицеллярного агрегата и вырывают из бислоя находящиеся рядом нейтральные липиды POPE.

Выводы. Представленные результаты позволяют предположить, что антибактериальное действие КА на плазматическую мембрану в основной части грамотрицательной бактериальной клетки проявляется без видимых морфологических изменений и связано с нарушением функционального состояния мембраны. Однако для антисептика октенидина показано вырывание липидов из кардиолипин-содержащего модельного бислоя, имитирующего мембрану на полюсах клетки. Таким образом, антибактериальное действие антисептиков на разные участки бактериальной клетки может иметь различную природу.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 19-34-90045.

СЕКЦИЯ «ГИСТОЛОГИЯ»

Асламов А.П.

МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖОГЕ ПОЛОСТИ РТА

(Научный руководитель – д.м.н., доц. Мустафина Л.Р.)

Сибирский государственный медицинский университет

Томск, Российская Федерация

Введение. Одно из центральных мест в поддержании гомеостаза полости рта занимают поднижнечелюстные слюнные железы. В частности, слюнные железы вырабатывают ряд активных факторов роста, один из которых – васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) – является основным активатором ангиогенеза. Однако до сих пор недостаточно полно изучены изменения слюнных желез при заболеваниях слизистой оболочки полости рта.

Цель. Исследовать морфологические изменения и экспрессию VEGF в поднижнечелюстных слюнных железах при экспериментальном ожоге полости рта у белых крыс.

Материал и методы. Исследования проведены на белых крысах, которых разделили на две группы: 1-я группа (n=10) – с моделью ожога слизистой оболочки полости рта на уровне нижних резцов. Ожог вызывали воздействием в течение 10 с 5 % раствора гидроксида натрия без использования наркоза; 2-я (n=5) – контрольная, без какого-либо воздействия, находившаяся в сходных условиях содержания. Сразу после выведения животных из эксперимента поднижнечелюстные слюнные железы помещали в 10 % раствор нейтрального забуференного формалина на 24 ч. После промывки проводили по серии спиртов восходящей концентрации, просветляли в орто-ксилоле и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 5–6 мкм изготавливали на санном микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином. При иммуногистохимическом исследовании использовали моноклональные антитела к VEGF (SantaCruz, США), а также вторичные кроличьи антитела, визуализацию проводили с помощью диаминобензидина в концентрации 1:50 (хромоген:субстрат). На специфическое связывание антител указывало выявляемое дисперсное мелкогранулярное окрашивание цитоплазмы клеток в буро-коричневый цвет. Ядра докрашивали гематоксилином Майера. Микроскопию производили на микроскопе «Микмед-6» (ув. 400). На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью сетки Автандилова подсчитывали удельные объемы (%) выводных протоков, концевых отделов, сосудов и стромы слюнных желез. Также определяли эпителио-стромальное соотношение. Количество VEGF-позитивных клеток подсчитывали в десяти случайных полях зрения в пересчете на 1 мм² среза. Полученные данные обрабатывали методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и квартилей (Q₂₅ %-Q₇₅ %). Для оценки различий использовали критерий Манна–Уитни.

Результаты. На 3-и сутки при микроскопическом исследовании в эпителиальных клетках концевых отделов желёз отмечались явления вакуолизации цито-

плазмы. Для сероцитов слюнной железы было характерно развитие полиплоидии, проявляющееся либо значительным увеличением размеров ядер, либо появлением двуядерных клеток. Это явление отражает усиление синтетических процессов в клетке и неспецифическую реакцию на повреждение. Фигуры митоза встречались в единичных клетках. Наблюдалось расширение вставочных, исчерченных и междольковых выводных протоков, просветы которых содержали большое количество секрета. Цитоплазма эпителиоцитов исчерченных выводных протоков становилась зернистой, вероятно, за счет белковой дистрофии, вызванной явлениями гипоксии. Строма железы характеризовалась выраженным отеком, полнокровием венозных и спазмом артериальных сосудов. Морфометрическое исследование не выявило различий лишь при сравнении удельного объема выводных протоков – 17,1 % (11,4-25,7 %) (контроль – 14,29 % (5,7-28,6 %), $p > 0,05$). Статистически значимо по сравнению с контрольной группой различались удельные объемы концевых отделов – 58,6 % (45,7-68,6 %) (контроль – 72,9 % (57,1-90,0 %), $p < 0,05$), сосудов – 2,9 % (2,9-5,7 %) (контроль – 5,7 % (5,7-11,4 %), $p < 0,05$), соединительнотканной стромы – 20,00 % (11,4-25,7 %), (контроль – 5,7 % (2,9-8,6 %), $p < 0,05$). Было отмечено значительное уменьшение эпителио-стромального соотношения – 2,9 (контроль – 12,8). Наблюдалось увеличение содержания VEGF-положительно клеток – 156,2 (100,00-312,50) кл./мм² (контроль – 109,38 (75,00-178,13) кл./мм²; $p < 0,05$), причем его экспрессия отмечалась не только в эндотелиальных клетках сосудов, но и в эпителиоцитах исчерченных выводных протоков, а также в миоэпителиальных клетках.

Выводы. Таким образом, при экспериментальном ожоге полости рта у белых крыс в поднижнечелюстных слюнных железах наряду с компенсаторным увеличением белоксинтезирующей функции сероцитов отмечались и преобладали признаки гипоксического повреждения (гидропическая дистрофия), что приводило к значимому снижению удельных объемов железистой паренхимы. Застойные явления в венозных сосудах сопровождались выраженным отеком стромы. Увеличение экспрессии VEGF в клетках свидетельствует, вероятно, о его участии не только в ангиогенезе, но и процессах заживления поврежденной слизистой оболочки полости рта.

Бородина К.М., Затолокина Е.С., Банченко Д.А., Ковалёв В.П.

**ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПАРАНЕВРИЯ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ
В УСЛОВИЯХ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

(Научные руководители – д.м.н., проф. Затолокина М.А., д.м.н., проф. Харченко В.В.)

Курский государственный медицинский университет

Курск, Российская Федерация

Введение. Параневрий – это комплекс соединительнотканых компонентов, окружающих нервный ствол. Подробная характеристика параневриальных структур человека и животных приведена в исследованиях В.С. Польского (1992) и М.А. Затолокиной (2017). Между тем цитологические изменения, происходящие в параневриальных соединительнотканых структурах периферических нервов, все еще остаются недостаточно изученными.

Цель работы. Изучить изменения клеточного состава параневральной соединительной ткани периферических нервов в условиях асептического воспаления.

Материал и методы. Исследование проводили на 12 белых лабораторных крысах. При помощи хирургического зажима пережимали сосудисто-нервный пучок в верхней трети передней лапы животного. Рану зашивали и обрабатывали. На 10-е и 15-е сутки животных умерщвляли передозировкой гексенала и производили забор материала в области наложения зажима. Далее материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и заливали в парафин по стандартной методике. Изготавливали гистологические срезы толщиной 4-6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и микроскопировали. Контрольную группу составили 10 интактных белых крыс.

Результаты исследования. В результате исследования было выявлено, что в условиях асептического воспаления в параневрии периферических нервов клеточный компонент преобладает над волокнистым. Максимальное скопление клеток наблюдается в соединительнотканых прослойках между дольками белой жировой ткани, а также в толще общего фасциального футляра параневрия. Численно преобладают нейтрофилы. В меньшем количестве определяются лимфоциты и моноциты. При этом макрофаги и тучные клетки единичны. На 10-е сутки воспаления происходит изменение количества фибробластов. С увеличением длительности срока асептического воспаления нарастает количество нейтрофилов в стадии распада и дегенерации. Лимфоциты увеличиваются в размерах, размеры их ядер не изменяются, но ядра располагаются эксцентрически, становятся бобовидными, приобретают вдавления. Макрофаги имеют слегка базофильную цитоплазму, в которой визуализируются вакуоли с фагоцитированным содержимым. В них выявляются обширные псевдоподии. На 15-е сутки воспаления увеличивается количество фибробластов, размеры которых нарастают.

Выводы. Таким образом, при асептическом воспалении клеточный компонент параневральной соединительной ткани подвергается значительной структурной перестройке, степень выраженности которой зависит от стадии воспаления и его длительности.

Васильева А.Р.², Гайсин И.А.², Красовский Г.А.², Краснова Л.А.²

**ЭКСПРЕССИЯ АННЕКСИНА V И АГРИНА
В ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ И СМЕШАННОЙ ВЕТВЯХ
СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА МЫШИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОГРАВИТАЦИИ**
(Научный руководитель – д.б.н. Шаймарданова Г.Ф.^{1,2})

¹Казанский институт биохимии и биофизики Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук»

²Казанский государственный медицинский университет
Казань, Российская Федерация

Введение. Длительное пребывание в условиях невесомости в космических полетах сопровождается развитием гипогравитационного двигательного синдрома (ГДС), одним из проявлений которого является нарушение точности движений и силы мышечных сокращений. В этой связи представляет интерес изучение различий антигенных характеристик двигательных и сенсорных волокон перифериче-

ских нервов в условиях ГДС. Аннексин V выполняет множественные функции в организме и вырабатывается различными тканями, проявляя высокое сродство к мембранным липидам, в том числе миелину. Агрин синтезируется в телах двигательных нейронов и транспортируется к нервным окончаниям, где затем секретруется во внеклеточное пространство, участвуя в образовании и поддержании целостности синаптических контактов. Имеющиеся данные позволяют предположить наличие специфической локализации этих белков в зависимости от функциональной принадлежности нервного волокна и изменение их экспрессии в условиях сниженной активности мотонейронов и сенсорных окончаний при гипогравитации.

Цель. Выявить ультраструктурную локализацию и изменение экспрессии белков аннексина V и агрина в чувствительных и двигательных волокнах седалищного нерва мышцы под воздействием гипогравитации.

Материал и методы. Эксперимент поставлен на самцах белых мышей массой 25 ± 3 г. У животных подопытной группы ($n=12$) моделировали гипогравитацию методом антиортостатического вывешивания (АОВ) задних конечностей. Контрольную группу ($n=12$) содержали в стандартных условиях вивария. Животных выводили из эксперимента на 30-е сутки. Для исследования выделяли участки большеберцовой и кожной ветвей седалищного нерва. Для иммуногистохимической реакции использовали первичные поликлональные антитела, специфичные к агрину и аннексину V. После связывания первичных антител срезы инкубировали со вторичными антителами, конъюгированными с коллоидным золотом. Для улучшения выявления коллоидного золота применяли процедуру усиления метки серебром. Образцы просматривали на трансмиссионном электронном микроскопе Hitachi 7700 (Япония). Распределение плотности иммунопреципитата измеряли с применением программы ImageJ v.1.48 (NIH, USA). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. Анализ микрофотографий показал, что осадок коллоидного золота в аксональных цилиндрах, в безмиелиновых волокнах, а также на коллагеновых волокнах отсутствует или незначителен. В контрольных образцах аннексин V распределен равномерно по миелиновым оболочкам нервных волокон как в чувствительной, так и в смешанной ветвях. Сравнение интенсивности мечения аннексина V между образцами из контрольной и подопытной групп также не показало значимых отличий. В то же время интенсивность мечения агрина в смешанной ветви снижена более чем в два раза по сравнению с таковой в чувствительной ветви. Под действием АОВ экспрессия агрина в чувствительной ветви уменьшилась, а в смешанной – увеличилась.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что интенсивность экспрессии агрина в значительной мере определяется функцией волокна, тогда как для аннексина V такой специфичности не обнаружено. Под действием АОВ наблюдается тенденция к нивелированию различий в экспрессии агрина между чувствительной и смешанной ветвями седалищного нерва.

Работа поддержана грантом РФФИ 17-04-01404А.

Вылекжанина Е.Н.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИППОКАМПЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

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

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

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Височная эпилепсия (ВЭ) – форма фокальной эпилепсии, часто возникающая после повреждений головного мозга или инфекций. Развитие эпилепсии у детей может приводить к трудностям в обучении и социализации, однако специфика происходящих изменений в мозге при ВЭ в раннем возрасте изучена недостаточно.

Цель. Исследовать динамику морфологических изменений в полях СА1, СА3, хилусе и зубчатой фасции (ЗФ) гиппокампа и оценить изменения возбуждающей синаптической передачи в поле СА1 в латентную и хроническую фазы литий-пилокарпиновой модели ВЭ, вызванной у крыс в ювенильном возрасте.

Материал и методы. Эпилептический статус (ЭС) индуцировали у самцов крыс Вистар в возрасте 21 день однократным внутривентральным введением пилокарпина (30 мг/кг). За 1 сутки до пилокарпина вводили LiCl (127 мг/кг), за 40 мин – метилскополамин (1 мг/кг). В контрольной группе пилокарпин заменяли NaCl. Исследования выполнены на 1-е, 3-и 7-е сутки (латентная фаза) и 30-е сутки (хроническая фаза) после ЭС. В каждой группе проанализирован материал, полученный не менее чем от 6 животных.

Для морфологических исследований проводили транскардиальную перфузию головного мозга (PBS, PFA 4 %). Изъятый мозг фиксировали в PFA 4 % не менее 24 ч, выдерживали 2 суток в 30 % сахарозе и замораживали в изопентане. Исследовали фронтальные срезы мозга (20 мкм) между -2,76 и -3,6 мм от брегмы, окрашенные 0,05 % раствором тионина по Нисслю. Подсчет нейронов выполнен по фотографиям при 400-кратном увеличении на 100 мкм в ImageJ с помощью Multi-point tool. Межгрупповые различия в числе нейронов определяли по критерию Стьюдента. Степень нейродегенерации в каждой области характеризовали отношением среднего количества нейронов у экспериментальных крыс к числу нейронов у контрольных. Для каждого животного усреднение проводилось по 8-10 срезам.

Электрофизиологические исследования проводили на переживающих срезах мозга толщиной 400 мкм. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) отводили от радиального слоя СА1. Оценивали зависимости амплитуды и наклона восходящей фазы пВПСП, а также амплитуды пресинаптического популяционного спайка (прПС) от силы внеклеточной стимуляции. Коэффициент синаптической передачи характеризовали максимальным отношением амплитуд пВПСП к прПС и рассчитывали с помощью сигмоидальной функции Гомпертца.

Результаты. После ЭС в исследуемых областях выявлена нейродегенерация. Наибольшая гибель нейронов наблюдается в 1 сутки после ЭС: в СА1 – 29,6 %, СА3 – 27,1 %, хилусе – 27,8 %, ЗФ – 46,5 %. Затем в ЗФ наблюдается нейрогенез (1-е сутки – 59 ± 3 клеток, 3-и сутки – 75 ± 3) с последующей нейродегенерацией до 64 ± 3 нейронов на 30-е сутки. У контрольных животных выявлено возрастное

сокращение количества нейронов в исследуемых областях. Различия к 30-м суткам после ЭС между контрольной и экспериментальной группами, соответственно, становятся меньше: СА1 – 59 ± 1 и 51 ± 3 , СА3 – 37 ± 2 и 34 ± 1 , хилус – 49 ± 3 и 43 ± 3 , ЗФ – 80 ± 4 и 64 ± 3 клеток. На функциональном уровне после ЭС наблюдается снижение амплитуд пВПСП и прПС и изменение свойств синаптической передачи: в латентную фазу она усиливается, а в хроническую ослабляется.

Выводы. В раннем возрасте у крыс нейродегенерация в гиппокампе наиболее выражена в 1-е сутки после ЭС, а через 3 сут наблюдается нейрогенез в ЗФ гиппокампа. Через 30 сут после ЭС у экспериментальных животных нейродегенерация менее выражена по сравнению с контрольной группой. Данные изменения сопровождаются функциональными нарушениями возбуждающей синаптической передачи.

Журавлева А.Д.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ЭКЗООРБИТАЛЬНОЙ СЛЁЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС
ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЕТА ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ**

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Мустафина Л.Р.)

Сибирский государственный медицинский университет

Томск, Российская Федерация

Введение. Слеза – одна из важнейших жидкостей организма, которая обеспечивает целостность, увлажнение, защиту и светопреломление роговицы, а также влияет на ее метаболизм. Слёзопродуцирующим аппаратом является слёзная железа. Установлено, что под влиянием высокоинтенсивного светового воздействия происходит ее реактивное повреждение, что в свою очередь может привести к нарушению синтеза слёзной жидкости. Между тем закономерности структурных изменений слёзных желез после светового воздействия остаются недостаточно изученными.

Цель. Изучить морфологические изменения слёзных желез у крыс ювенильного возраста после высокоинтенсивного светового воздействия.

Материал и методы. Исследования проводили на 4-месячных самцах крыс линии Вистар. Животных экспериментальной группы ($n=9$) подвергали непрерывному воздействию света интенсивностью 3500 лк в течение 14 сут. Контрольную группу ($n=6$) содержали в условиях естественного освещения (20 лк). После декапитации производили взятие экзоорбитальных слёзных желез. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и по общепринятой методике заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При помощи окулярной вставки Автандилова подсчитывали удельные объемы (%) эпителия и стромы железы. Анализ полученных данных осуществляли методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_1-Q_3). Для оценки различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты. Установлено, что через 14 сут высокоинтенсивного светового воздействия концевые отделы экзоорбитальных слёзных желез были выстланы кубическим эпителием. Небольшая часть glanduloцитов содержала крупные ядра, различные по форме и размеру, с одним или более ядрышками, встречались также

двухъядерные клетки. В цитоплазме клеток отмечались явления гидропической дистрофии. Выводные протоки были расширены. В строме наблюдался неравномерно выраженный периваскулярный и перидуктальный отек, а также диффузная лимфоидная инфильтрация. Сосуды были расширены и полнокровны по сравнению с таковыми в контрольной группе животных. При статистическом анализе структурных компонентов слёзной железы обнаружено, что удельные объемы эпителия после светового воздействия составили 80 (65,7-85,7) %, что было меньше показателей контрольной группы – 82,8 (75,6-88,5) %; $p < 0,05$. Удельный объем стромы – 12,8 (2,8-34,2) % не отличался от такового в контрольной группе – 5,7 (2,8-14,2) %; $p > 0,05$.

Выводы. Таким образом, высокоинтенсивное световое воздействие на протяжении 14 сут у молодых крыс приводит к дегенеративным и застойным изменениям в экзоорбитальной слёзной железе, что может быть связано с развитием тканевой гипоксии и, возможно, свидетельствовать об истощении ресурса компенсаторно-приспособительных реакций.

Калашников Ф.Е.¹, Гуренок С.Н.¹, Дампилова Т.Д.¹, Сондуев Э.Л.²
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СТЕНКИ ВОСХОДЯЩЕЙ ЧАСТИ АОРТЫ ПРИ АНЕВРИЗМЕ

(Научные руководители – доц. Дзюман А.Н., д.м.н. Козлов Б.Н.)

¹ Сибирский государственный медицинский университет

² Научно-исследовательский институт кардиологии

Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
 Томск, Российская Федерация

Введение. Аневризма восходящей части аорты встречается с частотой 11,95 случаев на 100 тыс. населения в год и является абсолютным показанием к хирургическому лечению (протезированию). Вопросы объема резекции аневризмы и уровня формирования дистального анастомоза остаются спорными. Существуют два основных варианта уровня формирования дистального анастомоза – проксимальнее брахиоцефального ствола (БЦС) на восходящей аорте (ВА) и в области БЦС проксимальной части дуги аорты (ДА). Последний вариант подразумевает более радикальную резекцию аневризмы, и его применение клинически более эффективно, обуславливая более редкое развитие аорто-ассоциированных осложнений. Однако количественные данные о строении стенки ВА на ее разных уровнях в области предполагаемого анастомоза практически отсутствуют.

Цель. Количественно оценить строение стенки восходящей аорты и проксимальной части дуги аорты у пациентов с аневризмой ее восходящего отдела.

Материал и методы. Материал получен от 23 пациентов обоих полов в возрасте 55 ± 9 лет со сходным анамнезом с диагнозом «аневризма ВА», которым проводили протезирование ВА с пластикой дуги по типу «полудуга». Взятие материала стенки аорты проводили интраоперационно, в дистальной части ВА на 2 см проксимальнее БЦС (участок А) и в проксимальной части ДА в зоне дистального анастомоза (участок Б). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, орсеином и по Маллори, изучали на микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss). Микрофотографии получали с помощью фотокамеры Canon G10 (Canon)

и обрабатывали в программе ImageJ (NIH). Изображение среза выделяли по периметру, площадь делили на квадраты со стороной в 1 мкм, распределяя по группам интенсивности окраски. Количество квадратов в группах с определенной интенсивностью цвета красителя сопоставляли с общим количеством квадратов. Таким образом, анализ материала производили путем долевого оценки содержания эластического компонента (ЭлК), эластических мембран (ЭлМ), коллагенового компонента (КоК), ядер клеток (ЯК), в зависимости от использованного красителя. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ STATISTICA 13.3. Для сравнения независимых выборок определяли t-критерий Стьюдента.

Результаты. Статистически значимых различий относительного содержания ЭлМ к ЭлК (n=28) в дистальной части ВА (0,743; 0,029) и в проксимальной части ДА (0,744; 0,038) не отмечено (t=-0,152; p=0,879). Не найдено значимых различий при сравнении КоК (n=26): в дистальной части ВА – 0,306; 0,102; в проксимальной части ДА – 0,276; 0,106 (t=1,024; p=0,310); и при сравнении ЯК (n=26): в дистальной части ВА – 0,065; 0,053; в проксимальной части ДА – 0,088; 0,085 (t=1,187; p=0,241). Выявлена значимая корреляционная связь между содержанием КоК (0,291; 0,104) и ЯК (0,076; 0,072) (n=52; R=-0,314; p<0,05).

Выводы. Строение стенки аорты в участках дистальной части восходящей аорты и проксимальной части дуги аорты аналогично и характеризуется эластолизом (снижение доли ЭлК), склерозом (увеличение доли КоК), лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией клеток (увеличение ЯК).

Кучерявенко А.С.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛАЦЕНТЫ ЖЕНЩИН ПРИ ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Кондакова Л.И.)

Волгоградский государственный медицинский университет

Волгоград, Российская Федерация

Введение. В настоящее время 70 % преждевременных родов составляют поздние преждевременные роды (ППР), которые наступают на 34–36-й неделе гестации. В патогенезе ППР ведущая роль принадлежит фетоплацентарной недостаточности. Между тем особенности гистологического строения плаценты при ППР остаются недостаточно изученными, хотя их знание может способствовать разработке более эффективных программ прогнозирования и профилактики возможных нарушений у матери и ребенка.

Цель. Гистологическая оценка плаценты при поздних преждевременных родах.

Материал и методы. Изучали плаценту, полученную от 6 родильниц, беременность которых завершилась преждевременно на сроке гестации 34–36 нед и 6 дней (основная группа). Группа контроля включала плаценту, полученных от 6 родильниц с физиологическим течением беременности, родивших доношенных детей. Для гистологического исследования вырезали поперечные фрагменты плаценты в центральной, парацентральной и краевой частях. Полученный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина. Далее производили заливку в парафиновые блоки с последующим изготовлением срезов

толщиной 5-7 мкм и окраской гематоксилином и эозином. Микрофотосъемку гистологических препаратов проводили в случайных полях зрения на микроскопе Zeiss Axio Lab.A1. Плаценту осматривали в центральной, парацентральной и краевой частях, измеряли ее толщину, максимальный и минимальный диаметр, определяли массу. С помощью программы Image Pro 6.0. измеряли площадь терминальных ворсин по внешнему контуру эпителиального покрова, площадь сосудов по их внешнему контуру. Проводили ретроспективный анализ истории родов. Рассчитывали плацентарно-плодный коэффициент (ППК). Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента при помощи программы Microsoft Exel 2007 (США) и GraphPad.

Результаты. Исследование плаценты у женщин с ППР выявило статистически значимое снижение ее средней массы на 18,6 %, массы плода на 21,4 % и ППК на 5,9 % по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. Проведенный морфометрический анализ терминальных ворсин хориона показал статистически значимое увеличение их площади на 23,4 %, диаметра на 21,2 % по сравнению этими показателями в группе контроля, при этом наблюдалось значимое уменьшение содержания сосудов в терминальных ворсинах на 23,5 %.

Выводы. Снижение ППК, наблюдаемое при ППР, свидетельствует об уменьшении удельного объема плацентарной ткани на единицу массы тела новорожденного, что может отражать негативное влияние на состояние плода. Гистологическое и морфометрическое исследование установило увеличение площади и диаметра терминальных ворсин при ППР, что указывает на наличие компенсаторно-приспособительных реакций. Выявленное незначительное снижение васкуляризации терминальных ворсин может оказывать влияние на функцию плаценты, в частности, обуславливая снижение снабжения плода кислородом и питательными веществами.

Марьян М.А., Резник Э.Я.

РАЗМЕРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ВОДОРАСТВОРИМОГО СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ

*(Научные руководители – к.м.н., Гордова В.С., д.б.н., проф. Сергеева В.Е. *)*

Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта
Калининград, Российская Федерация

*Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова
Чебоксары, Российская Федерация

Введение. Соединения кремния, поступающие в организм с питьевой водой, влияют на тучные клетки, что было показано в ряде экспериментов. Так, например, в тимусе крыс они вызывают уменьшение размеров тучных клеток (Гордова В.С. и др., 2018). В связи с этим возник вопрос, насколько универсальным может быть действие кремния на тучные клетки, расположенные в разных органах у различных видов лабораторных грызунов.

Цель. Выяснить, изменяется ли размер тучных клеток в различных органах белых нелинейных лабораторных мышей (тимусе, селезенке, легких, собственной

пластинке слизистой оболочки тонкой кишки) при поступлении кремния с питьевой водой.

Материал и методы. Белые нелинейные лабораторные мыши-самцы в возрасте 2 мес. в начале эксперимента получали *ad libitum* в течение 3 мес. питьевую бутилированную воду (известного химического состава). Первая (контрольная) группа (3 мыши) получала питьевую воду без добавления соединения кремния, вторая (подопытная, 3 мыши) – ту же воду с добавлением девятиводного метасиликата натрия в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний. Мышей выводили из эксперимента путем декапитации, извлекли тимус, селезенку, лёгкие, участок тонкой кишки забирали на 5 см ниже связки, поддерживающей двенадцатиперстную кишку, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, проводили заливку в парафин, готовили срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали полихромным толуидиновым синим по методу Унна для выявления тучных клеток. Микроскопирование и морфометрию тучных клеток проводили с помощью микроскопа AmScore и программы «AmScore». В приложении для камеры AmScore открывали изображение тучных клеток, измеряли площадь сечения всех обнаруженных тучных клеток, обводя их границы. Программа закрашивала обведенную площадь, сохраняя числовое значение в микрометрах (устанавливалось заранее по фотографии линейки под иммерсионным увеличением). Морфометрический анализ включал изучение тучных клеток соединительной ткани корковых перегородок тимуса и его капсулы, красной пульпы селезёнки, собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, адвентициальной оболочки бронхов и межальвеолярных перегородок лёгких. Всего измерили 432 клетки.

Результаты. У мышей контрольной группы средние размеры тучных клеток в тимусе, селезёнке, лёгких и в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки сопоставимы, при этом в тимусе размеры тучных клеток более вариабельны, чем в других органах. Визуально тучные клетки мышей, получавших кремний, по размеру сопоставимы с таковыми у мышей контрольной группы. Морфометрия подтвердила, что поступление с питьевой водой кремния не затронуло такую характеристику тучных клеток, как средний размер. После проведения морфометрии клетки распределяли на группы методом сигмальных отклонений, при этом средние клетки имели размеры $M \pm \sigma$, большие имели размеры больше, чем $M + \sigma$, малые – меньше чем $M - \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение. Используя этот метод, мы установили, что поступление с питьевой водой кремния не приводит к перераспределению тучных клеток по размеру ни в одном из исследуемых органов, то есть в каждом органе доли малых, средних и больших клеток сопоставимы.

Выводы. Проведенный эксперимент показал, что поступление в организм лабораторных мышей кремния с бутилированной питьевой водой в течение 3 мес. в концентрации 10 мг/л при свободном доступе животных к воде не отражается на размерах тучных клеток в исследованных органах – тимусе, селезёнке, тонкой кишке, лёгких.

Павлушкина Д.А.

ВЛИЯНИЕ ДИМЕТИЛСУЛЬФИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КЛЕТКИ ЖАБЕРНОГО ЭПИТЕЛИЯ *DANIO RERIO* В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(Научные руководители – к.б.н. Фомина А.С., к.м.н. Алексеева Э.А.)

Медицинский институт Бурятского государственного университета
Улан-Удэ, Российская Федерация

Введение. Диметилсульфид широко применяется в производстве инсектицидов, ароматических добавок пищевой промышленности, в целлюлозно-бумажной и нефтяной отрасли. Высокие концентрации диметилсульфида в сточных водах и промышленных газах токсичны для живых организмов.

Цель. Оценить токсический эффект диметилсульфида на компоненты периферической крови и жаберного эпителия пресноводных рыб *Danio rerio* в эксперименте.

Материал и методы. Эксперименты проведены на пресноводных рыбах *Danio rerio*, находившихся в аквариумах объемом 30 л при температуре воды 18°C. Особи контрольной группы содержались в чистой воде. Рыб экспериментальной группы в течение 30 сут содержали в аквариумах, вода которых содержала диметилсульфид в концентрациях 10, 100, 250, 500, 1000 мг/л. ПДК – 0,01 мг/дм³ (Беспамятнов и др., 1985). Мазки крови изготавливали по методике Н.Т. Ивановой (1983), просушивали и окрашивали азур-эозином по Романовскому–Гимзе. Процентное соотношение различных лейкоцитов (лейкоцитарная формула) определяли при подсчете 200 клеток в окрашенном мазке крови при использовании иммерсионного объектива микроскопа. В крови рыб *Danio rerio* по морфологическим признакам выявлялись лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты. Среди клеток линии нейтрофилов идентифицировали миелоциты, промиелоциты, зрелые формы – палочкоядерные, сегментоядерные. Оценку клеток эритроидной линии проводили, просматривая на мазке крови не менее 1000 эритроцитов при увеличении ×630. Клетки идентифицировали, используя «Атлас клеток крови рыб» (Иванова, 1983), и выводили относительное содержание различных стадий клеток эритроидного ряда. Эозинофилы, которые были единичны в поле зрения, не учитывались. Среди лимфоцитов суммарно учитывали большие, средние, малые (без функциональной дифференцировки). В эритроидном ряду выявляли малодифференцированные клетки: эритробласты, базофильные и полихроматофильные нормобласты. В силу малых размеров жаберы фиксировали целиком. Мазки и срезы фиксировали этиловым спиртом, 96° и 70° соответственно. Парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм изготавливали на микротоме Sacura. Микроскопирование мазков и гистологических срезов проводили на микроскопе «Микмед-6»; фотографирование – с помощью фотонасадки Sony DSC-W7. Статистические данные обрабатывали с использованием пакета программы Statistica 10 и Excel.

Результаты. При концентрации диметилсульфида 10 мг/л достоверных изменений клеток эритроидного ряда относительно контроля не наблюдается. Значимых изменений в содержании лейкоцитов относительно контроля также не выявлено. Отмечается незначительная отечность клеток жаберного эпителия. При концентрации диметилсульфида 100 мг/л отмечается увеличение содержания

малодифференцированных клеток эритроидного ряда, снижение доли лимфоцитов, гипертрофия клеток жаберного эпителия. При концентрации 250 мг/л выявлено увеличение доли моноцитов и нейтрофильных миелоцитов, незрелых клеток эритроидного ряда. В жабрах рыб – обширные очаги пролиферативных изменений эпителия, участки десквамации и лизиса, полнокровие сосудов. При концентрации 500 мг/л установлена тенденция к увеличению количества эритробластов. Среди патологических форм эритроцитов: клетки веретеновидной и треугольной формы, с фрагментацией или вакуолизацией ядра и/или цитоплазмы. Содержание нейтрофилов увеличено в 3,3 раза. В эпителии жабр: отечность и сглаживание периферических отделов ламелл, лимфоидный инфильтрат основания жаберных пластинок; лизис клеток респираторного эпителия на верхушках ламелл, некроз ткани жаберных филламентов. При концентрации 1000 мг/л характерно низкое содержание эритробластов и лимфоцитов, содержание нейтрофилов увеличено (в 1,5 раза). Картина патоморфологических реакций эпителия жабр и цитологических нарушений эритроцитов схожа с таковой при концентрациях вещества в 250 и 500 мг/л.

Выводы. У рыб, находившихся в течение 30 сут в воде, содержащей диметилсульфид в концентрации 10 мг/л, отсутствуют достоверные изменения содержания в крови клеток эритроидного ряда, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов по сравнению с контролем. При концентрациях 100-500 мг/л увеличивается количество малодифференцированных клеток эритроидного ряда, моноцитов, нейтрофилов. При концентрации свыше 500 мг/л нарастает количество патологических форм эритроцитов, угнетается эритропоэз. При концентрации 1000 мг/л количество эритробластов и лимфоцитов снижается, а доля нейтрофилов увеличивается. В жаберном эпителии при концентрации диметилсульфида 10 мг/л отмечена отечность клеток, при концентрации 100 мг/л – его гипертрофия, при дозировке 250-1000 мг/л – разный уровень деструктивных изменений (лизис, некроз).

Семенова М.А.

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА НА ПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩИ И СИНТЕЗ НЕЙРОПЕПТИДОВ В МОЗГЕ КРЫС

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Сергеев В.Г.)

Удмуртский государственный университет

Ижевск, Российская Федерация

Введение. Функциональная нейрехимия снижения пищевого потребления в условиях воспаления остается предметом интенсивных исследований. Анализ результатов современных нейробиологических исследований позволил сформировать представление о том, что пищевое поведение определяется балансом активности аноректических и орексигенных нейропептидергических систем гипоталамуса и ствола мозга. В основу нашего исследования легло предположение о том, что нейрехимические системы гипоталамуса, вовлеченные в регуляцию пищевого поведения в норме, могут быть задействованы и в проявлении аноректической реакции организма в условиях воспалительного процесса.

Цель. Изучить влияние экспериментального воспаления, вызываемого внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида (ЛПС) на интенсив-

ность экспрессии мРНК нейропептидов, вовлеченных в регуляцию потребления пищи.

Материал и методы. Исследование проведено на 16 самцах крыс линии Вистар. Животным экспериментальной группы внутрибрюшинно вводили ЛПС (*Escherichia coli*, Sigma Aldrich) в 0,9 % NaCl в концентрации 125 мкг/кг веса; контрольной группе животных – стерильный 0,9 % раствор NaCl. Через 4 ч после введения животным растворов проводили интракардиальную перфузию 4 % параформальдегида, иссекали мозг и замораживали его на сухом льду. На фронтальных криостатных срезах толщиной 14 мкм, используя метод автордиографической гибридизации *in situ*, выявляли экспрессию мРНК нейропептидов: нейропептида Y (НПУ), проопиомеланокортина (ПОМК), орексина (Орк) и глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1).

Результаты. Введение ЛПС крысам значительно редуцировало у них пищевое потребление (–68 %; $P < 0,01$) и вызвало изменения экспрессии ряда нейропептидов. В дугообразных ядрах уровень мРНК НПУ (105, 112,4 %) относительно контроля значимо не изменился, но увеличилась экспрессия мРНК ПОМК до 164, 56,2 % ($P < 0,01$). Введение ЛПС привело к значительной редукции экспрессии мРНК Орк в нейронах латеральной гипоталамической области (–56,8 %, 6,5; $P < 0,01$) и росту экспрессии мРНК GLP-1 в нейронах комиссурального субъядра ядер солитарного тракта (96,4 %, 8,9; $P < 0,01$).

Выводы. Анализ активности пептидергических систем мозга в острой фазе воспалительной реакции, сочетающейся с характерным снижением потребления пищи, свидетельствует о том, что во время острой воспалительной фазы наиболее интенсивно активируется синтез ПОМК в нейронах дугообразных ядер и GLP-1 в нейронах ядер солитарного тракта. Полученные данные позволяют с высокой долей вероятности полагать, что аноректическая реакция животных, вызываемая периферическим воспалением, может быть связана с повышенной активностью нейронов продолговатого мозга, синтезирующих GLP-1, которые, как известно, проецируются на дугообразных ядра, и где, вероятно, происходит прямая активация ПОМК-ергических нейронов.

Сергеева К.С.

**ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ НЕСТИНА И MYD88
В ОБОНЯТЕЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ ПРИ ДЕСКВАМАЦИИ,
ВЫЗВАННОЙ ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ
ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Сергеев В.Г.)

Удмуртский государственный университет

Ижевск, Российская Федерация

Введение. Десквамация – процесс слущивания эпителиальных клеток, активность которого может увеличиваться под действием экзогенных (бактерий, вирусов) и эндогенных (гормоны, провоспалительные цитокины) факторов. Сочетанное влияние этих факторов может вызвать нарушение процесса десквамации эпителия в различных органах, ведущее к нарушению выполняемых функций, в частности, в случае обонятельного эпителия (ОЭ) это может привести к anosмии. Клеточные и

молекулярные механизмы десквамации ОЭ исследованы недостаточно. Высказано предположение о том, что при бактериальной инфекции повреждающее воздействие опосредуется липополисахаридом (ЛПС), который через посредство Toll-подобных рецепторов (ТПР) и ассоциированных с ними адаптерных молекул MYD88 способен активировать процессы перестройки цитоскелета, выражающиеся, в частности, в синтезе нестиновых филаментов, которые свойственны лишь ранним стадиям клеточной дифференцировки. Данная работа посвящена проверке этой гипотезы.

Цель. Исследование морфофункциональных изменений ОЭ, экспрессии нестина и MYD88 при одностороннем интраназальном введении бактериального ЛПС.

Материал и методы. Эксперимент проводили на 18 самках белых беспородных мышей массой 25-30 г, содержащихся в стандартных условиях. Подопытной группе животных (9 мышей) в правую ноздрю вводили 10 мкл раствора ЛПС *E. coli* (Sigma, США) в концентрации 1 мг/мл ежедневно в течение 30 сут. Контрольной группе (9 мышей) в том же объеме вводили стерильный физиологический раствор (СФР). По окончании эксперимента проводили интракардиальную перфузию 4 % раствором параформа на солевом фосфатном буфере и забор комплекса назальных тканей с сохранением их анатомической целостности (ОЭ, вомероназальный орган, респираторный эпителий, подлежащие волокнистая соединительная ткань, железы и сосуды, носовая перегородка). Материал замораживали на сухом льду и изготавливали фронтальные криостатные срезы толщиной 10 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, иммуногистохимическим методом выявляли нестин (мышинные IgG, Abcam) и MYD88 (козы IgG, Abcam). С помощью микроскопа «Nikon Eclipse E200» изучали гистологические препараты и оценивали результаты иммуногистохимических реакций после обработки срезов антителами, конъюгированными с FITC.

Результаты. При сравнительном анализе гистологических препаратов ОЭ после одностороннего интраназального введения ЛПС в течение 30 суток были обнаружены значительные отличия со стороны введения ЛПС по сравнению с интактной и стороной введения СФР. Со стороны введения ЛПС наблюдалась дезорганизация и гиперплазия ОЭ, а также десквамация как отдельных клеток, так и целого слоя. Вместе со значительным количеством лейкоцитов клетки эпителия образовали плотные клеточные скопления в носовой полости. При иммуногистохимическом выявлении нестина его экспрессия наблюдалась в гиперплазированных и десквамированных эпителиоцитах со стороны введения ЛПС, тогда как со стороны введения СФР и у контрольных животных она отмечена только в отростках поддерживающих клеток, контактирующих с базальной мембраной. Усиление экспрессии MYD88 обнаружено в апикальной области ОЭ и десквамирующих клетках со стороны введения ЛПС, по сравнению с таковой со стороной введения СФР и у контрольных животных.

Выводы. Через 30 сут после одностороннего интраназального введения ЛПС наблюдали интенсификацию процесса десквамации ОЭ со стороны введения ЛПС, которая сопровождалась усилением в клетках экспрессии нестина и MYD88. Усиление экспрессии нестина может быть связано с ремоделированием цитоскелета и приобретением свойств, характерных для клеток-предшественников. Повышенная экспрессия нестина со стороны введения ЛПС в десквамирующих клетках сопро-

вождалась усилением экспрессии в них MYD88. Можно предположить, что биохимические изменения цитоскелета произошли вследствие активации ТПР под влиянием ЛПС.

Соколова М.О.^{1,2}, Иванова А.К.³

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК КРЫС В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПАРАОКСОНОМ

(Научный руководитель – д.б.н. Соболев В.Е.)

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова,

³Санкт-Петербургский технологический институт

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Несмотря на то, что почки являются не первой мишенью при токсическом воздействии фосфорорганических соединений (ФОС) на организм, они активно вовлекаются в патологический процесс при отравлении. Широкое применение ФОС-содержащих пестицидов создает риск для развития почечной патологии у лиц, проживающих на территориях с массивным сельскохозяйственным производством. Это создает необходимость тщательного исследования закономерностей возникновения нарушений в разных отделах нефрона в зависимости от дозы и продолжительности воздействия ФОС.

Цель. Выявить структурные изменения в тканях почек крыс в ранние сроки после однократной интоксикации параоксоном.

Материал и методы. Исследования проводили на крысах-самцах Вистар массой 150-250 г. Крысы были разделены на три группы: интактный контроль; животные, получавшие параоксон за 24 ч и 7 сут до взятия материала. Интоксикацию проводили однократно путем внутрибрюшинного введения параоксона в дозе 0,4 мг/кг в физиологическом растворе, контрольные животные получали только физиологический раствор. Фрагменты почек фиксировали в 10 % забуференном формалине и 2,5 % глутаровом альдегиде для последующего морфологического исследования. Материал для гистологического и ультрамикроскопического исследования обрабатывали стандартно, окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, двойное контрастирование ультратонких срезов осуществляли раствором нитрата свинца и 1 % водным раствором уранил ацетата. Исследование проводили на электронном микроскопе Merlin (Carl Zeiss). Анализ полученных изображений и морфометрию осуществляли в программе AxioVision, версия 4.8.2 (Carl Zeiss). Измеряли площадь сечения почечных телец, высоту эпителиальных клеток проксимальных и дистальных извитых канальцев, а также толщину клубочковой базальной мембраны.

Результаты. После отравления параоксоном морфологические изменения в тканях почек выявлены у животных всех групп. По данным световой микроскопии, через 24 ч после отравления наблюдается увеличение средней площади сечений почечных телец и увеличение общей площади капиллярных петель, сочетающееся с увеличением площади мочевого пространства и с его сокращением через 7 сут. Через 24 ч и 7 суток у животных обеих экспериментальных групп выявлено увеличение высоты эпителия проксимальных и снижение высоты эпителия ди-

стальных извитых канальцев по сравнению с контролем. Ультрамикроскопическое исследование показало отсутствие изменений в почечном тельце через 24 ч после отравления. Однако через 7 сут после отравления наблюдается увеличение толщины клубочковой базальной мембраны.

Выводы. Полученные результаты показывают, что нарушения, вызванные однократным введением параоксона, имеют тенденцию к нарастанию со временем. Изменения, выявленные спустя 7 суток после отравления, говорят о том, что причиной развития хронической почечной патологии, вызванной отравлением, становится повреждение почечных телец.

Узлова Е.В.

ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АТФ-СИНТАЗЫ В НЕЙРОНАХ СТРУКТУР МОЗГА КРЫСЫ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Зиматкин С.М.)

Гродненский государственный медицинский университет

Гродно, Республика Беларусь

Введение. АТФ-синтаза млекопитающих является компонентом внутренней мембраны митохондрий и относится к их молекулярным маркерам. Кроме основной функции, заключающейся в синтезе АТФ из АДФ, она способна осуществлять обратный процесс – гидролиз АТФ и отвечает за формирование крист митохондрий. Значительный интерес представляет исследование АТФ-синтазы в ЦНС, требующей для своей работы значительных энергетических затрат. Изучение особенностей распределения АТФ-синтазы в структурах головного и спинного мозга позволит охарактеризовать энергетический потенциал различных структур.

Цель. Выявить особенности регионального распределения АТФ-синтазы в нейронах структур мозга крысы.

Материал и методы. Для исследования получен материал от 5 беспородных белых крыс-самцов массой 220-250 г. Образцы различных структур спинного и головного мозга фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде и заключали в парафин. Получали серии срезов толщиной 5 мкм. Один срез серии окрашивали по методу Ниссля для идентификации структур по атласу, следующий срез использовали для иммуногистохимического выявления АТФ-синтазы. Применяли первичные моноклональные мышинные антитела Anti-ATP5A antibody фирмы Abcam в разведении 1:2400. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit Abcam (ab. 80436). Изучение препаратов и их микрофотографирование проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow). Содержание АТФ-синтазы выражали в единицах оптической плотности $\times 10^3$, или условных единицах (усл. ед.). Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica, определяли значения медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR).

Результаты. АТФ-синтаза обнаружена во всех без исключения нейронах структур мозга крысы. Региональное распределение АТФ-синтазы характеризуется высокой гетерогенностью: от 159-172 усл. ед. в нейронах медиального ядра минда-

лины, митральных клетках обонятельной луковицы и нейронах ядра подъязычного нерва до 515-545 усл. ед. в вестибулокохлеарном ганглии и центральном шейном ядре спинного мозга крысы. Можно выделить четыре уровня содержания АТФ-синтазы: низкий, умеренный, высокий и очень высокий. Более половины исследованных структур содержат умеренные количества АТФ-синтазы. Конечный мозг характеризуется низким-умеренным содержанием АТФ-синтазы, лишь в единичных структурах – высоким. В таламусе содержание АТФ-синтазы умеренное. В гипоталамусе, среднем мозге и мозжечке преобладают умеренный-высокий уровни. Кроме того, в мозжечке содержание АТФ-синтазы несколько выше в нейронах ядер, чем в клетках Пуркинью. Мост и продолговатый мозг демонстрируют значительно более высокое содержание АТФ-синтазы. В нейронах спинного мозга содержание АТФ-синтазы очень высокое и в передних, и в задних рогах, особенно в мотонейронах передних рогов. Отдельные структуры, образованные мотонейронами и располагающиеся в различных пластинках серого вещества, также отличаются высоким содержанием АТФ-синтазы.

Выводы. АТФ-синтаза распределена гетерогенно в структурах мозга крысы. Наблюдается тенденция к увеличению содержания АТФ-синтазы в нейронах структур от конечного мозга к продолговатому и спинному мозгу. В спинном мозге количество АТФ-синтазы выше в мотонейронах и различается между пластинками серого вещества.

Цымбалюк В.В., Мутова Т.В.
**ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ
 ПРИ ВВЕДЕНИИ АУТОПЛАЗМЫ,
 ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ**

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Затолокина М.А.)

Курский государственный медицинский университет
 Курс, Российская Федерация

Введение. Ведение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АОТ), применяется во многих областях медицины: хирургии, травматологии и ортопедии, стоматологии, офтальмологии, косметологии. Ее регенеративные свойства основаны на естественных веществах-стимуляторах, содержащихся в гранулах тромбоцитов. При эндопротезировании АОТ может оказывать стимулирующее влияние на регенераторный процесс путем ускорения заживления раны, формирования более мощного соединительнотканного каркаса вокруг эндопротеза, что может снизить вероятность развития послеоперационных грыж.

Цель. Изучение особенностей клеточных реакций при экспериментальном эндопротезировании передней брюшной стенки в условиях введения АОТ.

Материал и методы. Исследование проведено на самцах кроликов породы «Шиншилла» весом 4-4,5 кг. Животные были разделены на две группы: животным экспериментальной группы вводили АОТ при эндопротезировании передней брюшной стенки в расчете 1 мл на см²; кроликам контрольной группы вводили физиологический раствор в том же объеме. После анестезии животным производили разрез по передней брюшной стенке, который затем укрепляли полипропиленовым сетчатым эндопротезом фирмы «Эсфил». Затем в область операционной раны

вводили АОТ, полученную из крови этого же животного путем центрифугирования и активации тромбоцитов 10 % раствором кальция хлорида. Морфологическое исследование проводили после выведения животных из эксперимента на 3-и, 10-е и 21-е сутки. Материал исследования, который представлял собой комплекс эндопротез–перипротезная соединительная ткань, фиксировали в формалине и проводили по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. После проведения морфометрии обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 12.6.

Результаты. В экспериментальной группе на 3-и сутки в соединительной ткани, окружающей эндопротез, обнаружено большое количество нейтрофилов, лимфоцитов и тучных клеток. В контрольной группе преобладают клетки фибробластического ряда, встречаются единичные лимфоциты и макрофаги. Обнаруживаются гигантские многоядерные клетки (ГМК), содержащие 3-6 ядер. На 10-е сутки в экспериментальной группе наблюдаются гипертрофированные крупные фибробласты, лимфоциты, единичные плазмоциты и моноциты, фиброциты и в большом количестве макрофаги. В контрольной группе, кроме клеток фибробластического ряда, выявляются также эозинофилы, лимфоциты, макрофаги и ГМК, локализующиеся непосредственно на нитях эндопротеза. ГМК – средних размеров, ядра расположены по периметру клетки. На 21-е сутки в экспериментальной группе вокруг нитей эндопротеза видны скопления макрофагов, цитоплазма которых заполнена инородными частицами (предположительно, фрагментами эндопротеза). ГМК встречаются в виде двух форм: первую образуют клетки треугольной формы, которые расположены между нитями эндопротеза, их ядра числом до 9 в одной клетке, лежат по ее периметру; вторую – овальные клетки с числом ядер до 15, расположенных диффузно по всей клетке. В контрольной группе клетки представлены фиброцитами, единичными лимфоцитами. ГМК представляют собой овальные клетки с ядрами по периферии.

Выводы. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, обладает стимулирующим действием на клетки фибробластического ряда, вырабатывающие межклеточное вещество. Она оказывает также активирующее влияние на макрофаги – клетки-регуляторы коллагеногенеза. ГМК образуются путем слияния группы макрофагов, их появление обусловлено инородным телом в виде эндопротеза.

Шевченко Д.В., Перепеченова Ю.А.

**ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ АЛЮМИНИЯ
НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ
ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО
ИНТРАТРАХЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

(Научный руководитель – ст. преп. Дворяшина И.А.)

Волгоградский государственный медицинский университет

Волгоград, Российская Федерация

Введение. Наночастицы (НЧ) способны проникать в дыхательную систему человека, нанося ущерб его здоровью, однако ее структурные изменения, а также тканевые и клеточные реакции в ответ на воздействие НЧ остаются недостаточно изученными.

Цель. На экспериментальной модели исследовать изменения микроскопического строения лёгкого после однократного интратрахеального введения наночастиц алюминия (НЧА) в разных дозах.

Материал и методы. Эксперимент проводили на взрослых белых беспородных крысах-самцах, по 8 особей в каждой подопытной и контрольной группах. В подопытных группах проводили однократное интратрахеальное введение суспензии мицеллярной формы наноалюминия размером 100 нм в двух концентрациях: 50 мг/мл и 10 мг/мл, группе контроля интратрахеально вводили стерильный физиологический раствор. Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 7 и 14 сутки после введения вещества. Гистологически исследовали лёгкие и лимфатические узлы средостения контрольных и подопытных животных. Полученный материал фиксировали в нейтральном 10 % растворе формалина, заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 6 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином-флоксином.

Результаты. При микроскопическом изучении лёгких животных через 1 сут после введения НЧА обнаружено, что основная часть НЧА образовывала агломераты, которые ввиду их непрозрачности легко выявлялись на препаратах в просвете лёгочных бронхиол, а также в эпителиальных альвеолярных клетках. Введение НЧА в большей дозе инициировало развитие воспалительного процесса, в результате чего в интерстиции легких накапливались нейтрофилы, моноциты и макрофаги. В лимфатических узлах средостения регистрировали макрофагоподобные клетки, в цитоплазме которых также определялись агломераты НЧА. Через 3 сут после введения НЧА агломераты частиц присутствовали в интерстиции лёгкого, а также в просвете легочных бронхиол. При этом воспалительные элементы были представлены преимущественно макрофагами. В лимфатических узлах средостения количество обнаруженных НЧА визуально соответствовало вводимой дозе. Частицы локализовались в корковом веществе вдоль лимфатических синусов. Через 7 сут после введения НЧА вокруг большей части их агломератов сформировались многослойные муфты из клеток различных типов, образуя эпителиоидноклеточные и макрофагальные гранулемы, расположенные в интерстиции лёгких. В корковом веществе лимфатических узлов продолжалось накопление НЧА. Через 14 сут после введения НЧА большинство их агломератов было включено в состав эпителиоидноклеточных и гигантоклеточных гранул в интерстиции лёгких. Кроме того, у подопытных крыс обеих экспериментальных групп развивалась компенсаторная легочная эмфизема. В корковом веществе лимфатических узлов у подопытных животных, которым вводили НЧА в дозе 10 мг, регистрировали образование макрофагальных гранул, содержащих частицы металла, а у грызунов, получивших НЧА в максимальной дозе, вдоль синусов лимфатического узлов отмечали скопления макрофагов, в цитоплазме которых содержался пигмент, предположительно гемосидерин.

Заключение. Анализ динамики изменений микроскопического строения лёгких крыс после однократного интратрахеального введения НЧА в разных дозах указал на развитие быстро прогрессирующей интерстициальной пневмонии с последующим образованием макрофагальных гранул. При этом скорость развития и выраженность гранулематозного воспаления не коррелировали с дозой вводимых НЧА.

СЕКЦИЯ «БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА»

Абдулхалем М.М.А.

ПОТЕНЦИАЛ ЛЕЧЕБНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ CRISPR НА ПРИМЕРАХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

(Научный руководитель – к.х.н., доц. Карташова Т.Д.)

Тульский государственный университет
Тула, Российская Федерация

Введение. Лечение многих заболеваний изменилось в 2013 году, когда было доказано, что используемая микробиологами с 1987 года технология CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами) позволяет не только «избавляться» от ненужных генов, но и вставлять другие на их место. CRISPR – технология с огромным потенциалом, и очевидно предположить, что в будущем роль этой технологии только будет расти.

Цель. Определить потенциал лечебного использования CRISPR на примерах недавних исследований.

Задачи: 1) изучить недавние исследования о технологии CRISPR; 2) определить ее механизм работы; 3) выявить возможный потенциал ее использования в лечении таких заболеваний, как серповидно-клеточная анемия и рак; 4) сделать выводы о потенциале лечебного использования CRISPR.

Материал и методы. Основные методы – теоретические (изучение и анализ литературы медико-биологического профиля, системный подход).

В качестве исследуемых материалов используются публикации ученых из Массачусетского Технологического Института (2016), Калифорнийского университета в Беркли (2016), Института раковых исследований Дана-Фарбер в Бостоне (2019), Пенсильванского университета (2019), Паркерского института иммунотерапии рака в Сан-Франциско и Компании Immunity Therapeutics в Филадельфии (2019), Центра по борьбе с раком Университета Флориды (2019).

Выявлено, что механизм редактирования генома включает 4 этапа, а именно: 1) сборка комплекса CRISPR; 2) ассоциация с целевой ДНК; 3) индукция двойных разрывов нитей; 4) вставка донорской ДНК.

В лечении серповидно-клеточной анемии технология CRISPR показала оптимистичные результаты, т.к. инактивация гена BCL11A позволила эритроцитам продолжать продуцировать эмбриональную форму гемоглобина даже после рождения, поскольку гемоглобин плода не вызывает серповидности и может заменить дефектный «взрослый» гемоглобин. Клинические испытания генной терапии серповидно-клеточной анемии, проведенные в Беркли (2016) и Бостоне (2019), показали увеличение производства гемоглобина плода, подвергая стволовые клетки крови пациентов воздействию лентивируса, несущего инструкции по отключению гена BCL11A в предшественниках эритроцитов.

Для борьбы с раковыми клетками группы ученых из Сан-Франциско (2019) и Филадельфии (2019) использовали технологию CRISPR. Они генетически модифи-

цировали лейкоциты для распознавания и атаки раковых клеток, а также ликвидации механизмов устойчивости опухоли. Важным было выделение Т-клеток из крови больных раком – белых кровяных клеток, которые борются с патогенами и раковыми клетками. Для атаки опухолей без вреда для нормальных клеток были «отключены» два гена (PD1 и кодируемые рецепторы Т-клеток) и добавлен один – новый Т-клеточный рецептор, который распознает и захватывает определенный маркер на раковых клетках.

Результаты. Описанные в исследованиях положительные результаты использования CRISPR в лечении серповидно-клеточной анемии заставляют исследователей с оптимизмом двигаться вперед и продолжать искать более доступные и простые варианты лечения этого заболевания.

В борьбе с раком использование CRISPR замедлило рост опухоли, однако наблюдались побочные эффекты. При этом не было серьезных признаков токсичности у онкобольных, что является значительным шагом к широкому использованию CRISPR.

Заключение. Обобщая информацию исследований, можно сделать вывод, что CRISPR – это многообещающая технология с оптимистичным лечебным потенциалом в отношении таких заболеваний, как синдром Дауна, серповидно-клеточной анемия, рак, муковисцидоз и др.

Брикунова О.Я.^{1,2}, Боброва Т.А.³

МАГНИТНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА

(Научный руководитель – к.б.н. Перишина А.Г.)

¹Сибирский государственный медицинский университет

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет

³Научный исследовательский Томский государственный университет

Томск, Российская Федерация

Введение. Локальная гипертермия с использованием магнитных наночастиц представляет собой многообещающий метод лечения злокачественных новообразований. В настоящее время для реализации данного вида терапии наночастицы вводятся непосредственно в опухоль. Однако такой путь введения плохо применим для глубокозалегающих новообразований, метастазов. Реализация магнитной гипертермии с внутривенным введением наночастиц, способных адресно доставляться в опухоль через систему кровоснабжения, является актуальной задачей. Решение данной проблемы открывает возможность использовать данный тип терапии для лечения опухолей разной локализации.

Цель. Исследовать эффективность подавления роста экспериментальной опухоли 4T1 карциномы молочной железы мыши методом магнитной гипертермии с использованием внутривенного введения магнитных наночастиц оксида железа, конъюгированных с таргетным рН-зависимым встраиваемым пептидом (pHLIP).

Материал и методы. Для исследования использовали наночастицы оксида железа, модифицированные силоксановой оболочкой и ПЭГ, конъюгированные с пептидом pHLIP, синтезированные в ИОС УрО РАН. Для воспроизведения модели

опухолевого роста 1 млн клеток линии 4Т1 перевивали подкожно самкам мышей линии BALB/с в область правой нижней молочной железы. Суспензию наночастиц вводили в хвостовую вену животных.

Воздействия переменным магнитным полем проводили с использованием прибора для магнитной гипертермии TOR Ultra HT (Наноматериалы, Россия). Температуру на поверхности опухоли контролировали с использованием ИК-тепловизора FLIR C2 (Flir systems AB, Швеция). Размеры опухоли измеряли каждые 3 дня с использованием штангенциркуля. Эвтаназию животных проводили путем введения животного в глубокую анестезию ингаляционным наркозом (Изофлуран). После завершения эксперимента опухоль и органы извлекали и помещали в 10 % нейтральный формалин для гистологического и иммуногистохимического исследований.

Результаты. После достижения опухолью объема 30 мм³ животных рандомизировали на 4 группы (по 6 животных в каждой): животным 1-й и 2-й групп вводили 1×PBS, животным 3-й и 4-й групп – 200 мкл суспензии наночастиц (в дозе 50 мг/кг). Через 24 часа животных 2-й и 4-й групп подвергали воздействию переменного магнитного поля (AMF) при 27 мТл, 230 кГц в течение 60 минут. Введение наночастиц повторяли на 3 и 7 сутки с последующей экспозицией AMF через 24 часа.

В результате эксперимента наблюдали замедление роста опухоли у мышей с трехкратным внутривенным введением наночастиц и последующей гипертермией в течение 60 минут по сравнению с 3 другими экспериментальными группами животных. На 21 сутки коэффициент торможения роста опухоли составил 30 %. Согласно данным иммуногистохимического анализа наблюдали увеличение доли Caspase-3 позитивных клеток в опухолях животных 4-й экспериментальной группы.

Выводы. Трехкратное внутривенное введение магнитных наночастиц, конъюгированных с таргетным пептидом рНЛIP, с последующей магнитной гипертермией в течение 60 минут приводит к торможению роста экспериментальной опухоли 4Т1 мыши.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России в рамках договора № 0373100122120000041.

*Валеева Е.В.^{1,2}, Мухаметшина Р.Д.¹, Мухаметшина А.Д.¹,
Мухамеджанова А.Г.^{1,3}, Семина И.И.²*

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ
РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА В КРОВИ КРЫС
ПОД ДЕЙСТВИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА**

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

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет

²Казанский государственный медицинский университет

³Федеральный центр токсикологической, радиационной
и биологической безопасности ВНИВИ

Казань, Российская Федерация

Введение. Стресс формируется в ответ на действие раздражителя. Дофаминергическая нейротрансмиссия адаптирует организм преодолевать стресс. Для активации нейротрансмиттерной функции дофамина необходимо связывание

с рецепторами. Особый интерес представляет исследование экспрессии генов дофаминовых рецепторов в крови как потенциального маркера оценки выраженности хронического стресса.

Цель. Изучение динамики экспрессии генов рецепторов дофамина (*Drd1*, *Drd2*, *Drd3*) в крови крыс, подвергшихся на протяжении 6 месяцев разным типам стрессовых факторов.

Материал и методы. Для моделирования воздействия различных типов хронического стресса сформировано 4 группы крыс линии Вистар (30 самцов, 10 самок) в возрасте 6 месяцев, подвергавшихся разным видам стрессорного воздействия на протяжении 6 месяцев. I группа (n=9) – интактные крысы; II группа (плавание, n=12) – крысы испытывали стресс в виде интенсивной физической нагрузки (7 минут с грузом 8 % от массы тела) в лабиринте Морриса. У крыс III группы хронический стресс вызывался 90-минутной иммобилизацией в специальном фиксаторе в течение 14 дней (иммобилизационный стресс, ИС, n=9). IV группа (плавание + ИС, n=10) включала комплексную комбинацию стрессовой нагрузки из II и III группы.

Относительный уровень экспрессии генов определяли на 3-й и 6-й месяц эксперимента в образцах РНК, выделенных из крови хвостовой вены. Выделение РНК проводили с использованием реагента ExtractRNA. Для синтеза кДНК использовали MMLV RT kit. Относительный уровень экспрессии генов оценивали методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$ на основании полученных результатов ПЦР в реальном времени с использованием TaqMan зондов. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического статистического критерия t-тест.

Результаты. В исследовании показано отсутствие экспрессии генов *Drd2* и *Drd3* в периферической крови крыс. Для гена *Drd1* показаны статистически значимые изменения относительного уровня его активности: через 3 месяца воздействия различных стрессовых факторов, уровень экспрессии гена *Drd1* значительно повышался во всех экспериментальных группах (II, III и IV) ($p < 0,001$), в том числе и в группе контроля, тогда как через 6 месяцев выявлено значительное снижение уровня экспрессии по сравнению с начальными значениями. Наибольшее увеличение уровня относительной экспрессии гена *Drd1* наблюдалось в группе крыс «Плавание» на 3-й месяц эксперимента, при этом экспрессия гена в группах «Контроль» и «ИС» незначительно снижена по сравнению с группой крыс, подвергавшейся интенсивной физической нагрузке. У крыс, подвергавшиеся смешанному типу воздействия стрессовых факторов, относительный уровень экспрессии гена *Drd1* на 3-й месяц эксперимента был наименьшим.

На 6-й месяц эксперимента в группах I, II и IV наблюдалось снижение активности *Drd1* по сравнению с уровнем экспрессии после 3-х месяцев эксперимента, однако активность экспрессии *Drd1* по сравнению с началом эксперимента оставалась повышенной, а у крыс, подвергшихся 6-месячному воздействию ИС, уровень экспрессии снижался в 3 раза по сравнению с начальной точкой.

Выводы. При продолжительном воздействии стрессовых факторов уровень экспрессии снижается, наиболее выраженное снижение уровня экспрессии *Drd1* наблюдается только у крыс группы иммобилизационного стресса. Возможно, это обусловлено аллостатическим состоянием дофаминергической системы, что пред-

полагает компенсаторное влияние физической нагрузки у крыс с комбинативным воздействием.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований №19-34-90171.

Васильева А.А.

**ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *DRD2* (RS1800497)
В СВЯЗИ С НЕКОТОРЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ
И ТИПОМ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ЮНОШЕЙ
РОССИИ И ПРИДНЕСТРОВЬЯ**

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Негашева М.А.)

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Москва, Российская Федерация

Введение. Функционально значимый полиморфизм *DRD2/ANKK1* Taq1A или rs1800497 дофаминового рецептора D2 (однонуклеотидная замена C/T), находящийся на границе двух генов *DRD2* и *ANKK1*, часто рассматривается в связи с психическим здоровьем человека, поскольку влияет на уровень доступности дофамина в мозге человека. В то же время ведется поиск возможных ассоциаций между данным полиморфизмом и морфофункциональными особенностями телосложения в связи с тем, что уровень дофамина может оказывать влияние на количество потребляемой человеком пищи.

Цель. Поиск различий между носителями разных генотипов по полиморфизму rs1800497 гена *DRD2* по некоторым морфологическим характеристикам телосложения и типу стрессоустойчивости, определенному по тесту Фетискина в выборке юношей России и Приднестровья.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 292 юношей в возрасте от 16 до 24 лет. Комплексное обследование было проведено в 2015 и 2018 гг. в г. Саранске, сёлах Мордовии и г. Тирасполе (Приднестровье). У всех добровольцев были измерены длина и масса тела, обхваты талии и бёдер, и была проведена перцептивная оценка типа стрессоустойчивости с помощью теста Фетискина (Фетискин и др., 2002). Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан по формуле $ИМТ = МТ / ДТ^2$, где МТ – масса тела в килограммах, ДТ – длина тела в метрах. Для определения генотипов по rs1800497 был проведен молекулярно-генетический анализ с последующей статистической обработкой антропогенетических данных с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для поиска ассоциаций между генотипами по гену *DRD2* и психосоматическими характеристиками юноши из разных регионов были объединены в общую для трех регионов выборку. Перед этим была проведена процедура нормирования значений морфологических признаков индивидов отдельно для каждого из трех регионов для нивелирования возможных региональных различий в типе телосложения юношей. Антропологическое обследование было проведено с соблюдением биоэтических норм: участники были проинформированы о целях исследования и дали письменное согласие.

Результаты. В изученной выборке аллель С достоверно чаще встречается, чем аллель Т (0,762 и 0,238 соответственно, $p < 0,001$). Носители Т/С и Т/Т генотипов были объединены в одну подгруппу обладателей варианта Т+ (133 человека),

а лица с генотипом С/С – в подгруппу носителей генотипа Т- (159 человек). С помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни не было выявлено значимых различий между носителями генотипов Т- и Т+ по рассмотренным морфологическим признакам, хотя среди участников исследования с генотипом Т- несколько чаще встречались индивиды с избыточной массой тела, т. е. со значением ИМТ >24,99 кг/м² (20,75 % против 16,54 % у носителей генотипа Т+). Среди носителей генотипа Т+ обнаружено достоверно больше ($p < 0,05$) юношей, характеризующихся высокой стрессоустойчивостью и умением грамотно распределять время, в отличие от обладателей генотипа Т-, оказавшихся по большей части склонными к гиперактивности и проявлениям агрессивности согласно тесту Фетискина. Наиболее стрессоустойчивыми по результатам проведенного тестирования оказались жители сёл Мордовии по сравнению с юношами из Саранска и Тирасполя ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные результаты о сравнительно большей встречаемости среди носителей генотипа Т+ полиморфизма rs1800497 гена *DRD2* лиц с высокой стрессоустойчивостью вносят вклад в выявление области влияния данного полиморфизма на психосоматическую конституцию человека.

Волобуева А.С.¹, Мисюрин М.А.¹, Егорова А.П.²
**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ
НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ГРУППЫ ОКСАДИАЗОЛОВ В ОТНОШЕНИИ ЭНТЕРОВИРУСОВ**

(Научный руководитель – д.б.н. Зарубаев В.В.)

¹Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера
Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Институт биохимии им. А.Н. Баха – ФИЦ Биотехнологии РАН
Москва, Российская Федерация

Введение. Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) – повсеместно распространенное инфекционное заболевание человека, вызываемое вирусами рода *Enterovirus*. Ежегодно в мире регистрируются сотни тысяч случаев ЭВИ с широким спектром клинических форм. На сегодняшний день отсутствуют зарегистрированные этиотропные препараты для терапии ЭВИ. Среди препаратов с наиболее высокой противоэнтеровирусной активностью с известным механизмом действия выделяют соединения класса оксадиазолов (плеконарил). Перспективен поиск противовирусных препаратов нового поколения с улучшенными характеристиками среди производных оксадиазолов.

Цель. Дать характеристику противовирусных свойств *in vitro* новых гетероциклических соединений группы оксадиазолов в отношении вирусов рода *Enterovirus* на примере вирусов Коксаки и вирусов ЕСНО, включая эпидемиологически актуальные изоляты.

Материал и методы. Токсичность и цитопротективную активность исследуемых соединений определяли методом метилтетразолиевого теста (МТТ) на культурах клеток Vero и RD. Для определения токсичности монослойную культуру клеток инкубировали в течение 3 суток с серийными разведениями соединений, по истечении чего определяли жизнеспособность клеток методом МТТ с использованием ридера Multiskan. Значение CC_{50} (50 % цитотоксическая концентрация) рас-

считывали по 4-параметрической кривой (GraphPad Prism). Цитопротективную активность соединений определяли на культуре клеток Vero (для вирусов Коксаки В4 и В5) и культуре клеток RD (для вируса ЕСНО30). Монослойную культуру клеток инкубировали с серийными разведениями соединений в присутствии серийных разведений вируса в течение 3 суток, затем определяли жизнеспособность клеток методом МТТ с использованием ридера Multiskan.

Противовирусную активность соединений определяли путем инкубации соответствующих перmissive культур клеток с серийными разведениями соединений и последующей инкубации с вирусом в течение 24 часов. Инфекционный титр вирусного потомства определяли по методу Спирмена-Кербера. Значение EC50 (50 % эффективная концентрация) рассчитывали по 4-параметрической кривой (GraphPad Prism). Определяли индекс селективности (SI) из отношения значений CC50 к EC50.

Результаты. Из семи исследованных новых соединений класса оксадиазолов выраженным цитопротективным действием при инфицировании перmissive культур вирусом Коксаки В4 (штамм Powers), клиническим изолятом вируса Коксаки В5 и клиническим изолятом вируса ЕСНО30 обладали три, четыре и три соединения соответственно. Затем в тесте на противовирусную активность для двух соединений, имеющих карбамоильный заместитель в третьем положении изоксазольного кольца и небольшими функциональными группами в фенольном кольце (метил и нитро), значение SI в отношении изолятов вируса Коксаки В5 и вируса ЕСНО30 превышало 10 (перспективны для дальнейшей разработки). При этом указанные соединения не снижали продукцию потомства вируса Коксаки В4 (штамм Powers, SI<1). Одно соединение (также с карбамоильным заместителем в изоксазольном кольце, но с более объемными функциональными группами в фенольном кольце) проявляло высокую противовирусную активность (SI>10) в отношении вируса Коксаки В4 (штамм Power) и эпидемиологически актуального изолята вируса Коксаки В5, но не снижало титр потомства изолята вируса ЕСНО30 (SI<1).

Выводы. Новые соединения класса оксадиазолов проявляют выраженную противовирусную активность *in vitro* в отношении коллекционных штаммов и клинических изолятов энтеровирусов группы В. При этом наиболее перспективными являются производные с карбамоильным заместителем изоксазольного кольца.

Гайсин И.А.², Васильева А.Р.², Красовский Г.А.², Краснова Л.А.²
ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В МОТОНЕЙРОНАХ
ПОЯСНИЧНОГО УТОЛЩЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА
И В СЕДАЛИЩНОМ НЕРВЕ МЫШИ
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПОГРАВИТАЦИИ

(Научный руководитель – д.б.н. Шаймарданова Г.Ф.^{1,2})

¹Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН,

²Казанский ГМУ Минздрава России

Казань, Российская Федерация

Введение. В работе дана характеристика транскрипционной активности генов *dlg4*, *mpz*, *anxa5*, *agrn*, *chat* в условиях длительного антиортостатического вывешивания. Соответствующие белки играют важную роль в обеспечении структуры

и проводимости периферического нерва. Выбранные гены, согласно результатам транскриптомного анализа спинного мозга, увеличили уровень активности после 30-суточного пребывания в космосе. Организация модельного эксперимента на Земле позволила проследить динамику изменений в зависимости от длительности вывешивания, а также дифференцировать эти проявления в зависимости от функционального назначения нервных волокон.

Цель. Проследить динамику изменения экспрессии генов *dlg4*, *mpz*, *anxa5*, *agrn*, *chat* в мотонейронах поясничного утолщения спинного мозга и седалищном нерве мыши в условиях антиортостатического вывешивания в сравнении с контрольной группой.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на белых мышах самцах массой 25 ± 3 г ($n=36$). Все процедуры с животными проводили в соответствии с правилами, рекомендованными Физиологической секцией Российского Национального комитета по биоэтике. Животные были разделены на две группы: контрольную ($n=9$) и опытную ($n=27$). У животных подопытной группы моделировали гипогравитацию методом антиортостатического вывешивания задних конечностей. Животных контрольной группы содержали в стандартных условиях вивария. Через определенные промежутки времени (3, 14, 21, 30 сут.) животных наркотизировали, перфузировали 4 % раствором параформальдегида. Для исследования выделяли седалищные нервы на уровне верхней трети бедра (большеберцовая и кожная ветви) и участок спинного мозга, соответствующий поясничному утолщению. Расчет относительного уровня экспрессии целевых генов проводили на основе результатов ПЦР в реальном времени.

Результаты. При анализе транскрипционной активности целевых генов в поясничном утолщении спинного мозга наблюдалось немонотонное поведение уровня экспрессии указанных генов. По сравнению с контрольной группой в первые две недели вывешивания имеется тенденция к уменьшению экспрессии генов *dlg4*, *mpz* и *chat*. На более длительных сроках наблюдается рост экспрессии большинства исследованных генов. Наиболее сильно возросла экспрессия *dlg4*, *anx5* и *agrn*.

При исследовании образцов седалищного нерва, характер изменения транскрипционной активности генов *mpz*, *dlg4* и *anx5* от времени эксперимента, в целом, оказался сходен с наблюдаемым в спинном мозге. Зафиксировано устойчивое снижение активности *mpz* наряду с ростом активности *dlg4* и *anx5* после двух недель вывешивания.

Выводы. По нашим данным, выделяется приблизительно двухнедельный период, в течение которого система пытается функционировать без радикальных перестроек своего метаболизма. По истечении этого периода включаются адаптационные механизмы, выражающиеся в резкой активации генов и быстром накоплении структурных изменений в нервных волокнах.

На основании сопоставления транскрипционной активности с морфологическими проявлениями адаптационных изменений в ультраструктуре нервных волокон сделан вывод о том, что чувствительные волокна относительно сильнее, чем двигательные, реагируют на длительное вывешивание.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 17-04-01404).

Головина Л.А., Останина А.А., Бронских Е.Д., Белявская Ю.И.
МИНИМИКРОБИОРЕАКТОР ДЛЯ НАРАБОТКИ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
НЕПОСРЕДСТВЕННО В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

(Научные руководители – к.б.н., доц. Арсениев Н.А.¹, вед. инж. Воиловский П.Н.²)

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Доставка и устойчивое поддержание терапевтической дозы лекарств в просвете определенного отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остается крайне сложной задачей современной медицины и фармацевтики. При «традиционных» видах доставки лекарственных препаратов в отделы ЖКТ (пероральные и др.) большинство химических соединений интенсивно разрушаются пищеварительными ферментами, а при увеличении дозы они начинают оказывать токсическое влияние на функции сердца, почек и печени. При некоторых видах патологии, например при дисбиозе, требуется присутствие не моно-, но многофакторных лекарственных агентов, работающих только в определенном отделе ЖКТ. Для реализации идеи устойчивого поддержания концентрации сложных биотехнологических лекарственных композиций в просвете определенных отделов ЖКТ родилась идея создания внутрикишечных минимикробиореакторов (ММБР). Такие устройства, находясь в определенном месте просвета пищеварительной трубки, должны устойчиво выделять биологически активные вещества (БАВ), которые необходимы для лечения заболевания ЖКТ, а также использовать питательные вещества кишечника в качестве субстратов для продуцентов БАВ. В этом направлении уже начаты разработки в ряде зарубежных биофармацевтических компаний (Anal & Stevens; Anal, Stevens & Reminan-Lopez и др.).

Цель. Разработать и создать рабочую модель минимикробиореактора широкого спектра действия с определенным продуцентом БАВ.

Материал и методы. Культивирование продуцентов, культуральный бокс, термостат, микроскопия, прецизионная 3D-печать (аддитивные технологии), модели микробиореактора.

Результаты. Напечатаны первые масштабированные образцы микробиореактора (из полимерных материалов). Разработана внутренняя архитектура – вариант расположения ячеек с культурой продуцентом, форма – тороидальная, материал микробиореактора – металл, совместимый с внутренней средой организма, с продуцентом и удобный для использования при 3D-печати. Выбрана культура-продуцент БАВ – пробиотический штамм (отдел молекулярной микробиологии ИЭМ). Выбрана технология модификации культуры – с помощью системы CRISPR/CAS.

Выводы. Создание ММБР, выделяющего в просвет кишечника БАВ для коррекции нарушения микробиоты, является одним из перспективных направлений лечения заболеваний ЖКТ. Для получения продуцентов БАВ возможно использование пробиотических штаммов микроорганизмов. Для повышения устойчивости к действию факторов окружающей среды и биотехнологической эффективности микроорганизмы – продуценты БАВ должны подвергаться генной модификации с помощью системы CRISPR/CAS.

Горшкова А.А., Маркова К.Л., Козырева А.Р.¹, Тыщук Е.В.
**МИКРОВЕЗИКУЛЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ
КАК РЕГУЛЯТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА**

(Научный руководитель – д.б.н. Соколов Д.И.)

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Микровезикулы (МВ) представляют собой везикулярные фрагменты плазматической мембраны диаметром от 100 до 1000 нм. МВ продуцируются многими клетками организма и обнаруживаются практически во всех биологических жидкостях человека. Показано, что МВ вносят вклад в патогенез различных заболеваний, а также обладают диагностическим потенциалом. Естественные киллеры являются важнейшими участниками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, участвуют в реализации механизмов иммунологической толерантности при беременности, а также в патогенезе различных заболеваний, в том числе эндометриоза. Предполагается, что МВ, продуцируемые в зоне маточно-плацентарного контакта децидуальными НК-клетками, могут участвовать в межклеточных коммуникациях и регулировать функциональную активность клеток трофобласта, что в свою очередь может оказывать влияние на процессы, происходящие в ходе беременности.

Цель. Оценка влияния МВ, полученных от клеток линии НК-92, на миграционную и пролиферативную активность клеток трофобласта линии Jeg-3.

Материал и методы. Источником МВ явились естественные киллеры линии НК-92. Клетки инкубировали в течение 24 часов при 37 °С и 5 % CO₂ в концентрации 400×10³/мл культуральной среды. Выделение МВ производили при помощи метода дифференциального центрифугирования. Для этого содержимое флаконов центрифугировали при 300g, 22 °С 10 мин для осаждения клеток. Затем супернатанты последовательно центрифугировали при 500 g, 4 °С 10 мин, 9900 g, 10 °С 11 мин и 19800 g, 10 °С 20 мин. Полученный осадок МВ был дважды отмыт раствором Хенкса без Ca²⁺ и Mg²⁺ и осажден при 19800g, 10 °С 20 мин. Количество белка в пробе МВ измеряли по методу Брэдфорда. Влияние МВ на пролиферативную активность клеток трофобласта линии Jeg-3 оценивали при помощи культурального метода и спектрофотометрического анализа. После суточной культивации клеток трофобласта с МВ естественных киллеров клетки окрашивались раствором кристаллического фиолетового, после чего измеряли оптическую плотность раствора с помощью микропланшетного ридера. Миграционную активность оценивали при совместном культивировании клеток трофобласта и МВ в 24-луночных планшетах с использованием вставок с поликарбонатными фильтрами. После суточной культивации клетки фиксировали, окрашивали гематоксилином Майера и фотографировали со стороны нижней камеры микроскопом AxioObserver Z1 (Carl Zeiss). Все эксперименты проводили не менее трех раз. Статистическую обработку полученных данных производили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты. Культивирование МВ линии НК-92 с клетками линии Jeg-3 приводило к снижению пролиферативной активности клеток трофобласта. При совместном культивировании МВ с клетками трофобласта отмечалось усиление их миграции на нижнюю сторону камеры.

Выводы. Культивирование МВ клеток НК-92 с клетками трофобласта линии Jeg-3 приводит к изменению функциональных свойств клеток трофобласта за счет моделирования их миграционной и пролиферативной активности. Это свидетельствует о способности МВ естественных киллеров участвовать в межклеточной коммуникации, играющей важную роль в реализации как физиологических, так и патологических состояний.

Егидарова Е.Ю.¹, Карасева А.Б.²

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОВ БИОСИНТЕЗА ПУТРЕСЦИНА У КЛИНИЧЕСКИХ И КОММЕНСАЛЬНЫХ ШТАММОВ ЭНТЕРОКОККОВ

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Некрасова И.В.)

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Энтерококки – типичные представители комменсальной микрофлоры человека, используемые в производстве пищевых продуктов и пробиотиков. Именно они считаются ответственными за продукцию нежелательных биогенных аминов, в том числе путресцина. У человека высокие концентрации биогенных аминов вызывают мигрени, гипертонические кризы и некроз клеток желудочно-кишечного тракта. С другой стороны, есть данные, что путресцин, как полиамин, может принимать участие в подавлении воспалений, стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток и замедлении старения. Предварительно, путем исследования данных базы GenBank было выяснено, что кластер генов биосинтеза путресцина у энтерококков может иметь следующий состав: два гена, кодирующие агматиндеиминазу, гены агматин/путресцинантипортера, путресцинкарбамоилтрансферазы, карбоматкиназы и ген-регулятор. Исходя из всего вышесказанного, важно изучить распространенность генов биосинтеза путресцина среди энтерококков и выяснить, у каких штаммов (потенциально-патогенных или безопасных комменсальных) он чаще встречается.

Цель. Исследовать распространенность и организацию кластера генов, отвечающих за биосинтез путресцина у клинических и комменсальных штаммов энтерококков.

Материал и методы. Предварительная оценка распространенности исследуемых генов была проведена путем биоинформатического анализа 154 геномов энтерококковых штаммов, доступных в базе данных NCBI GenBank. Среди них 13 были охарактеризованы как комменсальные или пробиотические штаммы, 75 – как клинические изоляты, происхождение 66 штаммов не было указано. Также была создана и исследована методом ПЦР коллекция из 306 штаммов. Из них 51 – высокопатогенные ванкомицин-резистентные внутрибольничные изоляты, выделенные в Санкт-Петербурге. Остальные штаммы были выделены из ЖКТ условно-здоровых добровольцев в 2019-2020 гг. на базе ФГБНУ «ИЭМ». Методом ПЦР осу-

ществлялась видовая идентификация, поиск генов патогенности и генов кластера биосинтеза путресцина.

Результаты. Поиск по базе данных GenBank показал, что все 7 генов кластера биосинтеза путресцина есть только у 13 из 154 полных геномов *Enterococcus faecium*. Еще у пяти штаммов присутствует неполный комплект генов. Гены биосинтеза путресцина были обнаружены у 6 (46 %) из 13 комменсальных или пробиотических штаммов, у 5 (6,6 %) из 75 клинических и у 7 (10 %) из 66 штаммов неизвестного происхождения, из чего был сделан вывод, что данный кластер чаще ассоциирован с комменсальными или пробиотическими штаммами энтерококков.

По результатам данных ПЦР среди исследуемых штаммов встречались *Enterococcus faecium* (236 штаммов), *E. faecalis* (40 штаммов) и *E. hirae* (30 штаммов). Гены патогенности энтерококков были обнаружены у 128 штаммов *E. faecium*.

У 132 штаммов (среди которых 117 – *E. faecium*, 14 – *E. faecalis* и 1 – *E. hirae*) были обнаружены гены биосинтеза путресцина. Десять (7,5 %) из них были ванкомицин-резистентными штаммами, остальные были получены от условно-здоровых добровольцев, причем у 45 (34 %) из них были обнаружены гены патогенности. При этом 63 штамма обладали полноценным кластером, остальные 69 имели различную комбинацию этих генов.

Выводы. В целом, в результате биоинформатических и молекулярно-генетических исследований поиска было обнаружено, что 32 % проанализированных геномов энтерококков обладали генами биосинтеза путресцина, причем у 16 % набор генов в кластере был полным. Эти гены чаще встречались у комменсальных, не содержащих генов патогенности штаммов энтерококков, чем у клинических изолятов.

Керимов А.И.²

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АУТИЗМЕ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ВОЗМОЖНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ДВУХ ПАТОЛОГИЙ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Панина Ю.А.¹)

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Сибирский федеральный университет
Красноярск, Российская Федерация

Введение. В последнее время все чаще диагностируются заболевания, связанные с нарушением развития мозга в период эмбриогенеза или в раннем детстве. Нарушения клеточно-молекулярных механизмов развития и функционирования мозга в пренатальном периоде может приводить к нарушениям в различных сферах жизни человека, таким как агрессия, нарушение социальных связей, нарушения пространственной памяти, депрессия и т.д. (Lord С. et al., 2020). Расстройства аутистического спектра – яркий пример подобных патологий. Существует гипотеза о взаимосвязи двух патологий – аутизма и болезни Альцгеймера, основанная на ряде сходств в патогенезе и изменениях, обнаруживаемых в головном мозге (Sokol D.K. et al., 2006). Данная работа направлена на проверку этой гипотезы.

Гипотеза исследования – основываясь на теоретических данных, можно предположить, что посредством определенных биохимических реакций, повышенное содержание APP (белок предшественник В-амилоида) в мозге аутистов может привести к синтезу амилоидных бляшек и, соответственно, к развитию болезни Альцгеймера.

Цель. Определить уровни содержания APP, В-амилоида, CD-38 и окситоцина в мозге аутистичных крыс по сравнению с контрольными группами.

Материал и методы. Объектом исследования стали крысы обоих полов в возрасте 1 года и 7 месяцев. Введение В-амилоида производили стереотаксически.

Результаты. Преклонный возраст крыс и моделирование двух заболеваний на одном организме достаточно сильно смазывают итоговую картину, в результате чего достоверные различия при фенотипировании не наблюдаются. Присутствует достоверная разница между аутистическими и не аутистическими животными, а также тенденция на снижение социального интереса после операции, что может быть спровоцировано болезненностью самой стереотаксической операции.

Выводы. В дальнейшем в рамках данной работы будут проводиться иммуногистохимические исследования полученных образцов мозга, а также подбор материала для увеличения выборки. Если в образцах, полученных от третьей группы животных (модель аутизма с введением PBS в гиппокамп), будет обнаружен В-амилоид, то в дальнейшем можно будет говорить о возможной связи аутизма с болезнью Альцгеймера. Если же нет, то возможным продолжением работы может быть исследование на функционирование β и γ -секретаз у животных с данной моделью, которые участвуют в образовании В-амилоида из его предшественника – APP, и вполне возможно, что тогда проблема может быть в них. К моменту самой конференции эти данные уже будут получены.

Князева Е.С.

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Мищенко Н.В.)

Владимирский государственный университет им. А.Г. и Н.Г. Столетовых
Владимир, Российская Федерация

Введение. Эмоциональное и физическое напряжение во время учебного процесса может приводить к нарушению в работе регуляторных систем (РС) организма студентов. Наиболее чувствительным индикатором адаптационных процессов признана система кровообращения. Ритм и сила сердечных сокращений быстро отзываются на изменение среды. В настоящее время для оценки состояния организма широко применяют методику анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Цель. Оценка образа жизни, адаптационного состояния, соматометрических и физиометрических показателей студентов первого курса института биологии и экологии Владимирского государственного университета (ВлГУ) для выявления групп риска.

Материал и методы. В 2020 г. было обследовано 60 студентов первого курса (45 девушек и 15 юношей) возрастом от 17 до 19 лет.

Проводилось электрокардиографическое обследование и анализ показателей ВСР для расчета комплексного показателя активности регуляторных систем (ПАРС по Баевскому Р.М.). Для интерпретации использовали 10-балльную шкалу ПАРС (1-3 балла – нормальное функциональное состояние РС, 4-5 – функциональное напряжение, 6-7 – перенапряжение РС, 8-10 – срыв адаптации). Обследование и обработка результатов проведены с использованием АПК «Здоровье-Экспресс» (фирма Медицинские компьютерные системы).

Измерялись сомато- (рост, вес) и физиометрические параметры (артериальное давление, пульс), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), проводилось анкетирование студентов для оценки образа жизни.

Результаты. Среднее значения ПАРС для всей выборки составляет $4,2 \pm 1,77$ (функциональное напряжение). Нормальное состояние РС является оптимальным, оно характерно для 37 % обследованных. В состоянии функционального напряжения находится 38 % студентов. Это допустимое состояние во время активной деятельности, которое не должно оказывать негативного воздействия на организм.

Перенапряжение РС отмечено у 23 % первокурсников. Состояние срыва адаптации характерно для 1 человека (юноша, ПАРС 8). Данные состояния указывают на неспособность защитно-приспособительных механизмов обеспечить адекватную реакцию организма на воздействие стресс-факторов. Студентов с перенапряжением РС и со срывом адаптации мы предлагаем отнести к группе риска и в дальнейшем выявить факторы их образа жизни, которые нуждаются в корректировке.

Между юношами и девушками существенных различий в адаптационном состоянии нами не обнаружено.

Оценка образа жизни студентов показала, что большинство ведут здоровый образ жизни: 90 % не курят, 30 % занимаются каким-либо видом спорта. Сомато- и физиометрические измерения свидетельствуют о том, что ИМТ превышен у 13 %, артериальное давление отклоняется от нормы у 17 % (юноши склонны к повышению АД, девушки к понижению).

Существенных различий по соматометрическим, физиометрическим параметрам и образу жизни у студентов, находящихся в разных адаптационных состояниях, не выявлено.

Выводы. Оценка адаптационного состояния студентов первого курса института биологии и экологии ВлГУ по комплексному ПАРС позволила выделить группу риска, в которую включены студенты с перенапряжением РС или срывом адаптации, они составляют 25 %. Группы студентов, характеризующиеся различным адаптационным состоянием, существенно не отличаются по сомато- и физиометрическим характеристикам, а также по образу жизни.

Кокорев Д.А., Сабанцева М.О., Карнова М.В.

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА С МУЖСКИМ БЕСПЛОДИЕМ У ЖИТЕЛЕЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

(Научные руководители – к.м.н., доц. Исакова Н.В., асс. Щелочков А.М.)

Самарский государственный медицинский университет

Самара, Российская Федерация

Введение. Согласно данным международной статистики в среднем каждая пятая семейная пара имеет проблемы с репродуктивным здоровьем, причем мужской фактор определяет более 50 % случаев супружеского бесплодия. Генетические аномалии являются причиной 15-30 % случаев мужской инфертильности. Одним из возможных кандидатов на роль генетического фактора, приводящего к бесплодию, является ген фолатного цикла MTHFR. Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза является важнейшим фактором, обеспечивающим процессы метилирования и репарации ДНК и сперматогенеза. MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в его биологически активную форму в виде 5-метилтетрагидрофолата. Метилирование играет ключевую роль в образовании сперматогониев и дифференциации.

Цель. Изучение вклада полиморфизмов гена MTHFR (C677T и A1298C) в формирование патоспермии и, как следствие, мужского бесплодия у жителей Самарской области.

Материал и методы. Нами были обработаны результаты спермограмм и определены генетические полиморфизмы по гену MTHFR 110 пациентов, обратившихся в клинику «Мать и Дитя – ИДК» г.о. Самара в 2019-2020 гг. Для рассмотрения влияния вариантов аллелей гена на фертильность были выбраны такие показатели, как «морфология» и «класс подвижности PR». Для определения генетических полиморфизмов ДНК исследуемых пациентов был использован метод ПЦР в реальном времени (qRT-PCR). Биологическим материалом для исследования послужила сперма пациентов, из которой была выделена ДНК, и произведено ее исследование на обнаружение мутаций гена MTHFR 677 C>T и 1298 A>C. Для статистического анализа использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics 23. Данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Межгрупповые различия анализировали с применением метода ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Различия считались значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты. Частота встречаемости генотипов, в структуре которых обнаруживается по крайней мере один вариант мутантного аллеля в гомо- или гетерозиготном состоянии, составляет 79,1 %. Установлено, что наличие генотипа CC в положении 677 (дикий тип) в сочетании с CC в положении 1298 (мутантная гомозигота) в 75 % случаев дает неудовлетворительный результат по обоим критериям («морфология», «класс подвижности PR»). Вдобавок, при сопоставлении данных о подвижности сперматозоидов выявлено, что наиболее часто не соответствующий норме результат дают варианты аллелей, содержащие мутантную гомозиготу в 677 или 1298 положении – 45,5 % и 75,5 % соответственно. Напротив, наличие генотипа CC в положении 677 (дикий тип) в сочетании с AA в положении 1298 (дикий тип) в 82,6 % случаев дает положительный результат по «морфологии» и в 65,2 % –

по «классу подвижности PR». Наличие одной или двух гетерозигот дает промежуточные результаты относительно вышеуказанных.

Выводы. В исследуемой популяции распространенность мутаций в гене, кодирующем ключевой фермент фолатного цикла, высока и составляет 79,1 %; наличие мутации в гомозиготном варианте в положении 1298 ассоциировано с неудовлетворительными результатами спермограммы по показателям «морфология», «класс подвижности PR». Полное отсутствие мутаций в обоих локусах гена ассоциируется с «хорошей морфологией» сперматозоидов и также положительно, но в меньшей степени, влияет на их подвижность.

Красковская Н.А.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ПРЯМОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ФИБРОБЛАСТОВ В СРЕДНИЕ ШИПИКОВЫЕ НЕЙРОНЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

(Научный руководитель – д.б.н. Безпрозванный И.Б.)

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящем проекте разрабатывается новый подход к моделированию болезни Хантингтона (БХ) *in vitro*. При БХ в первую очередь поражается стриатум, а именно средние шипиковые нейроны (СШН). Дегенерация стриатума приводит к нарушениям двигательной активности, семантически объединенных термином «хорея», которая является главным клиническим симптомом данного заболевания. Наиболее распространенным способом получения популяции нейрональных клеток человека является использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Однако при переходе в плюрипотентное состояние происходит потеря всей эпигенетической информации. Новый подход к моделированию БХ, основанный на прямом репрограммировании фибробластов пациентов в нейроны при помощи микро-РНК, был предложен в качестве альтернативы. Ключевым его элементом является сохранение эпигенетической информации, заложенной в клетках, что позволяет сохранить возраст-ассоциированный фенотип заболевания и возможность изучать патофизиологические особенности развития заболевания на каждой стадии нейропатологии.

Цель работы – оптимизировать протокол прямого репрограммирования фибробластов с целью получения гомогенной популяции СШН, а также повышения эффективности самой процедуры.

Материал и методы. Материалом для репрограммирования служили первичные дермальные фибробласты взрослого человека. Для процедуры репрограммирования используются лентивирусные вектора, кодирующие малые ядерные РНК (miR-9/9* and miR-124), инициирующие ремоделирование хроматина, транскрипционные факторы MYT1L, DLX1, DLX2, определяющие дифференцировку в ГАМКэргические нейроны, и STIP2, определяющий дифференцировку в СШН. Экспрессия микроРНК контролируется доксициклин-индуцибельным промотором. После селекции антибиотиком постмитотические клетки пересаживаются на стекла, покрытые поли-D-лизином и ламинином в концентрациях 0,2 мг/мл и 5 мкг/мл. Кондиционная среда для фибробластов на следующий день меняется на среду для

репрограммирования, содержащую Neurobasal-A с добавлением 2 % В-27, 0,125 мМ добавки «GlutaMAX» («Gibco»), 1 мМ вальпроевой кислоты, 1 мкМ ретиноевой кислоты, 200 мкМ дибутил цАМФ («Sigma Aldrich»), 20 нг/мл нейротрофического фактора мозга и 20 нг/мл нейротрофина 3 типа («PeproTech»). Клетки культивируют в течение 35-40 дней с момента инфицирования лентивирусами.

Результаты. В работе был оптимизирован оригинальный протокол репрограммирования, что позволило получить гомогенную популяцию СШН, а также повысить эффективность самой процедуры до 80 %. В частности, более 95 % клеток окрашены на маркеры зрелых нейронов MAP2 и β -тубулин III. В оптимизированном протоколе более 90 % клеток окрашены на маркер нейронов стриатума – гаммааминомасляную кислоту (GABA) и маркер СШН белок DARPP-32, в отличие от оригинального протокола, где только 70 % клеток окрашивались на GABA и 60 % – на DARPP-32. Полученные нейроны функционально активны и отвечают на стимуляцию 56 мМ хлоридом калия и 50 мкМ глутаматом. В условиях ко-культивирования с нейронами коры мышей, репрограммированные СШН способны к формированию синапсов, что морфологически выразилось в появлении на дендритном древе СШН дендритных шипиков.

Выводы. Модифицированный протокол позволяет с высокой эффективностью получить гомогенную популяцию СШН, что существенно снижает вариабельность в морфофункциональных исследованиях и облегчает интерпретацию полученных результатов. Полученная популяция СШН может быть полезна как при изучении молекулярно-клеточных основ патогенеза БХ, так и при разработке персонализированного подхода в терапии и подборе лекарственных препаратов.

Ланец И.Е., Гинчак Т.А., Чупахина Е.А.

СЛУЧАЙ АПЛАЗИИ КИСТЕЙ И СТОП У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ ВСЛЕДСТВИЕ ТЕРАТОГЕННОГО ВЛИЯНИЯ НИФЕДИПИНА

(Научные руководители – доц. Кутузова Л.А., асс. Василенко С.А.)

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
Симферополь, Российская Федерация

Введение. Дисплазия скелета – это разнообразная группа наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением остео- и хондрогенеза. Они составляют 5 % всех врожденных дефектов и являются одной из главных причин инвалидности. В «Нозологии и классификации генетических заболеваний скелета» 2015 г. насчитывается более 400 болезней с сотнями причинных генов. Понимание графика эмбрионального развития (Э) костей и молекулярных механизмов, регулирующих этот процесс, необходимо для прогноза и диагностики потенциальной патологии.

Цель. Описать случай аплазии кистей и стоп у новорожденных крысят в результате тератогенного воздействия нифедипина.

Материал и методы. Монографическое описание, анализ данных литературы.

Результаты. В ходе эксперимента по изучению влияния блокаторов кальциевых каналов на Э плода беременным крысам вводили нифедипин (Н) в терапевтических и токсических дозах с 9 по 21 день беременности. Под воздействием токсич-

ческой дозы Н (127 мг/кг/сут) отмечали отсутствие родовой деятельности и внутриутробную гибель плодов. Вследствие этого доза препарата была редуцирована на 30 % (90 мг/кг/сут). У полученного потомства отмечены признаки задержки внутриутробного развития в виде отставания в весе по сравнению с контрольной группой (КГ) на 44,7 % (средний вес новорожденных крысят из КГ составил $7,6 \pm 0,4$ г, у крысят из экспериментальной группы – $4,2 \pm 0,4$ г). Повторно крыса забеременела через 3 месяца и получала с 9 по 21 день беременности терапевтическую дозу Н (64 мг/кг/сут). В результате срочных родов родилось 4 крысенка с аплазией костей кистей и стоп.

Мы предположили воздействие кумулятивного эффекта токсической и последующей терапевтической дозы Н на экспрессию генов, регулирующих Э конечностей, либо на процессы межклеточного взаимодействия в критические периоды Э. Проведен анализ литературных данных.

Э конечностей у крыс приходится на 12-13-й дни Э. На 14 день Э возникают мезенхимные закладки пальцев. На 16-17 день пальцы на конечностях плода частично обособляются.

В настоящее время определены глобальные профили экспрессии генов конечности в процессе Э: на стадии пальцевой пластинки активны *Tshz2*, *Pknox1*, *Pcgl1*, на стадии мезенхимной закладки пальцев наиболее экспрессируются *Usf1*, *Id1*, в период обособления пальцев вовлечены *Cap1*, *Net1*, *Frg1*, и др.

Наиболее известно о тератогенном влиянии на скелет препарата талидамид. Он вызывает деградацию большого количества факторов транскрипции, которые «включают» и «выключают» гены, в том числе фактор SALL4. Генетические исследования на мышах показали, что гетерозиготная делеция этого гена вызывает дефекты конечностей и сердца, которые наблюдались и у человека. Интактный SALL4 регулирует транскрипцию нижестоящих генов, необходимых для Э конечностей, воздействие талидомида вызывает убиквитинирование и деградацию SALL4.

Выводы. Отмечен дозозависимый эффект нифедипина на Э: при введении беременным крысам токсической дозы наблюдалась внутриутробная гибель плодов. При редукции токсической дозы на 30 % отмечена аплазия кистей и стоп. Предположено тератогенное влияние Н на 13-14 дни Э, вызвавшее блокировку генов, регулирующих развитие конечностей.

Литвинова М.В.¹

РОЛЬ ДЕУБИКВИТИНАЗЫ Ups 28 В ПАТОГЕНЕЗЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА

(Научные руководители – к.б.н., доц. Арсениев Н.А.¹, д.б.н., в.н.с. Попов Б.В.²)

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

²Институт цитологии РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Главным звеном патогенеза опухолевого роста является нарушение механизмов регуляции нормального клеточного цикла. Прогрессия клеточного цикла в фазе G1 осуществляется благодаря накоплению циклинов D и E. Они образуют комплексы с циклин-зависимыми киназами (Cdk4), которые фосфорилируют

продукты семейства гена ретинобластомы (pRb). Последние ингибируют тормозящее влияние pRb на прогрессию клеточного цикла за счет высвобождения активных транскрипционных факторов (E2F1). Показано, что существенную роль в прогрессии опухолевого роста играет деубиквитиназа Usp28. Через изменения активности лигазы Fbw7 она осуществляет прямое деубиквитинилирование и стабилизацию его субстратов (циclin E). Нарушение экспрессии данных белков способствует развитию и поддержанию злокачественного роста. Разработка фармакологических агентов, точно прерывающих это молекулярное звено патогенеза, является одной из актуальных задач современной таргетной противоопухолевой терапии.

Цель. Изучение роли белков Usp28, Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4 и E2F1 в патогенезе аденокарциномы кишечника человека на клетках кишечника – НСТ116 и Н5 (ингибированной Usp28).

Материал и методы. 1. Определение изменения уровней в ходе клеточного цикла в As и 12h точке с помощью ИФА. В результате 48 ч культивирования в «голодной» ростовой среде (РС) клеток линий НСТ116 и Н5 аккумулируются в фазе G0/G1. После рестимуляции фетальной бычьей сывороткой (ФБС), они вступают в G1/S переход в 12 ч точке. Первые антитела в блокирующем растворе с учетом разведения оставляли на ночь, вторые – на 30 минут. Анализ производили на Конфокальном микроскопе – Leica TCS SP5.

2. Вестерн-блоттинг (WB). Получали экстракты, используя Ripa-буфера для лизиса и коктейли ингибиторов протеаз. Определяли концентрацию белка в экстрактах методом Бредфорд. Электрофорез проводили в 10 % ПААГ с SDS при силе тока 30А на один гель. В качестве стандартов на одну из дорожек наносили по 3 мкл Protein standards for SDS-PAGE.

Результаты. Установлено, что экспрессия специфических антител при ИФА у исследуемых белков в асинхронном состоянии выше у НСТ116. В 12-часовой точке, по сравнению с асинхронной, в обеих линиях экспрессия белков увеличивается. У линии НСТ116 экспрессия более выражена, особенно для Cyclin E, cdk4 и E2F1. Также видно, что деубиквитиназа в Н5 ингибирована по сравнению с НСТ116. Результаты WB показали, что в клетках Н5 слабо проявилась экспрессия Cyclin E, E2F1, cdk4.

Выводы. Результаты ИФА дают основание предположить, что в клетках аденокарциномы кишечника – НСТ116, деубиквитиназа Usp28 способствует переходу G1/S в клеточном цикле и развитию злокачественной опухоли. Установлено увеличение экспрессии белков Usp28, Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4 и E2F1. Методом Вестерн-блоттинга показано, что в клетках с ингибированной деубиквитиназой Usp28 экспрессия исследуемых белков выражена слабо. Между изменением количества экспрессируемой деубиквитиназы и экспрессией исследуемых белков в фазе перехода G1/S клеточного цикла существует прямая зависимость. Результаты исследования позволяют считать, что Usp28 играет важную роль в регуляции уровня и функциональной активности белка Cdc25A, контролирующего вход клетки в фазу репликации ДНК. С большой вероятностью можно предположить, что деубиквитиназу Usp28 следует рассматривать как наиболее перспективный кандидат на мишень для таргетной фармакотерапии аденокарциномы кишечника.

Моргуль А.Р., Чичельницкая О.К.
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ –
ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА**

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Моргуль Е.В.)
Ростовский государственный медицинский университет
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. С каждым годом растет число больных с генетическими заболеваниями. Это может быть связано с накоплением мутаций в генофонде, ухудшением экологической обстановки и улучшением диагностических методов. В 1872 году Джордж Хантингтон, американский врач, опубликовал короткую статью, посвященную наследственной форме хорей (неконтролируемые танцевальные движения, напоминающие танец Святого Витта). Хорея Гентингтона (болезнь Хантингтона) представляет собой аутосомно-доминантное наследственное заболевание, вызываемое тринуклеотидными СAG-повторами (кодирующими глутамин, количество повторов более 36) в гене Huntingtine, расположенном на коротком плече хромосомы 4p16.3. Чем больше СAG-повторов, тем раньше наступает дебют заболевания. Клинически болезнь Хантингтона проявляется нейродегенеративными изменениями, психиатрическими и поведенческими отклонениями, деменцией. У некоторых больных первые проявления заболевания начинаются не с неврологической симптоматики, а с психиатрической (суицидальные мысли и попытки).

Цель. Проанализировать клинический случай генетического заболевания – хорей Гентингтона.

Материал и методы. Изучен клинический случай из практики по данному генетическому заболеванию на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии РостГМУ.

Результаты. Больной Б., 60 лет. Со слов родственников дебют заболевания произошел в возрасте 54 лет (2014 г.), когда появилось снижение памяти и внимания, неусидчивость, постоянное плохое настроение, единичные подергивания мимических мышц. Примерно через два года, со слов родственников, появились вычурные движения в конечностях и туловище, шаткость при ходьбе, по поводу чего к врачу не обращался. В 2017 г. был проконсультирован неврологом. Наследственный анамнез отягощен по материнской линии (суицид).

Неврологический статус: мышечная сила в конечностях S=D, 5 баллов. Наблюдается гипотония мышц верхних и нижних конечностей. Хореические гиперкинезы сильнее выражены в нижних конечностях и мимических мышцах. Шаткость при ходьбе. Походка по типу «танцующей». Неустойчивость в позе Ромберга с открытыми и закрытыми глазами. Тестирование по шкале MoCA – 21 балл. Амбулаторно было выполнено МРТ головного мозга (01.07.2017), заключение: кистозно-глиозная трансформация правой теменной доли (бассейн правой СМА). Уменьшение размеров головок хвостатых ядер за счет дегенеративного процесса, смешанная заместительная гидроцефалия на фоне выраженных кортикально-атрофических изменений. МР признаки лейкоареоза 2-го типа по Fazekas, очагово-глиозные изменения вещества мозга сосудистого генеза по типу проявлений церебральной микроангиопатии. Молекулярно-генетическое исследование образца ДНК (18.07.2017) на определение числа тринуклеотидных повторов в гене гентинг-

тина (НТТ), заключение: в результате анализа 5-области гена НТТ (42 повтора, при норме 11-35 повторов). Поставлен диагноз (18.09.17): Хорея Гентингтона, гиперкинетическая форма, позднее начало, ДНК – подтвержденная (18.07.17), стадия динамического ухудшения. Деменция.

Выводы. Ранняя диагностика болезни Гентингтона необходима для улучшения клинического течения заболевания: предотвращения психиатрической симптоматики (попыток суицида) и коррекции неврологических симптомов.

Мосягина А.И., Шишелова К.О., Панина Ю.А.

ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРОГЛИИ ОТ КРЫС ВОЗРАСТОМ P1 НА ЖЕЛАТИНОВЫХ СКАФФОЛДАХ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Малиновская Н.А.)

Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Красноярск, Российская Федерация

Введение. Регенеративная медицина является перспективным направлением для разработки методов лечения заболеваний (Mittra J. et al., 2015). Огромный интерес представляет оценка состояния клеток в процессе культивирования *in vitro* с оптимизацией условий их развития и получения необходимого количества клеток (Durrani S. et al., 2010). Микроглия играет роль в развитии патологических процессов в головном мозге, провоцируя нейровоспаление при острой (Jin R. et al., 2010) и хронической (Lucin K.M. et al., 2013) нейродегенерации. Имеются данные о роли микроглии в патогенезе нарушений развития головного мозга (Edmonson C. et al., 2014). В то же время скаффолды создаются для изучения и культивирования нейронов и/или астроцитов (Vozoyan L. et al., 2012; Jiang Z. et al., 2016; Zhou K. et al., 2016; Du J. et al., 2018 и др.), при этом неизученными остаются роль и использование микроглии в формировании биоскаффолдов, что является актуальным направлением исследований.

Цель. Отработка технологии получения и культивирования на желатиновых скаффолдах микроглии животных возрастом P1 в сравнении с P28.

Материал и методы. Исследование проведено на крысах линии Wistar возрастом 1 (P1, n=3) и 28 (P28, n=3) суток постнатального развития. Желатиновые скаффолды, пропитанные лактатом, получали по технологии, описанной ранее (Salmin V. et al., 2017). Выделение и культивирование микроглии крыс P7-P28 согласно протоколу (Frank M.G. et al. 2006). Данный способ не позволил выделить микроглию у животных P1, поэтому эмпирически при использовании комбинаций градиентов изотонического перколла (30 %-70 %; 37 %-70 %-30 %; 70 %-40 %; 37 %; 30 %; 0 %-50 %) была выбрана комбинация 0 %-50 %. Полученные клетки (0,1 млн клеток/мл среды) сеяли в лунки 12-луночного планшета (500 мкл суспензии клеток + 3 мл среды DMEM с пенициллином-стрептомицином на лунку), инкубировали 3 суток при 5 % CO₂ и 37 °С. Жизнеспособность (% от общего числа выделенных клеток) и среднее число клеток в полях зрения определяли методом окраски 0,1 % трипановым синим. Регистрацию молекул-маркеров микроглии/ макрофагов (С3/С3b и CD18) проводили методом двойного непрямого иммуноцитохимического окрашивания. Микроскопию проводили на флуоресцентном микроскопе

ZOE, анализ изображений проводили с помощью пакета ПО ImageJ. Выполняли подсчет относительного количества клеток, коэкспрессирующих оба антигена, в образце при анализе не менее 5 полей зрения (% от общего количества клеток). Статистическую обработку проводили с помощью программы Statplus Professional (тест Манна–Уитни, различия принимали значимыми при $p \leq 0,05$).

Результаты. Между способами выделения микроглии по градиенту перколлы у животных P1 и P28 не было выявлено значимых различий в отношении среднего числа клеток в поле зрения (P1: 271,5 (229,75...313,25); P28: 433,5 (352,75...514,25)) и их жизнеспособности (P1: 90,02 (89,96...90,08); P28: 91,17 (90,62...91,72)), наблюдались тенденции к увеличению чистоты выделения микроглии у животных P1, однако результаты были не значимы ввиду малого объема выборки (P1: 73,2 (65,22...81,61); P28: 31,94 (26,04...42,86)).

Выводы. Экспериментально отработана технология выделения и культивирования на скаффолдах клеток микроглии от крыс P1, не отличающаяся значимо от P28 по среднему числу клеток в поле зрения, жизнеспособности и чистоте выделения. В дальнейшем возможно использование данной технологии на животных различного возраста, начиная с P1.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук (проект № МД-3923.2019.7, соглашение № 075-15-2019-177).

Новаков В.Б.

**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА
RS 2820443 ГЕНА *LYPLAL1*
С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА**

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

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Белгород, Российская Федерация

Введение. Остеоартроз (ОА) – полигенное, многофакторное заболевание, в основе которого лежит поражение всех компонентов сустава. В Российской Федерации ОА страдает от 10 % до 12 % населения. Вклад генетической компоненты в развитии данной патологии согласно литературным источникам составляет от 40 до 65 %. Во многих исследованиях показана роль различных генов-кандидатов в развитии ОА: гены матриксных металлопротеиназ, антиоксидантных ферментов, рецептора витамина D, аггрекана и т.д. При этом полученные результаты часто противоречивы и неоднозначны, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярно-генетических основ ОА.

Цель. Изучить взаимосвязи полиморфного локуса rs2820443 гена *LYPLAL1* с развитием остеоартроза коленного сустава.

Материал и методы. Выборка, состоящая из 500 больных ОА коленного сустава и 500 человек контрольной группы, формировалась на базе травматолого-ортопедического отделения ОГБУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода. Пациенты включались в группу больных только после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и инструментальных методов

обследования. Участники исследования являлись уроженцами Центрального Черноземья России и не имели родства между собой. Всеми пациентами и индивидуумами контрольной группы было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической венозной крови стандартными методами. Генотипирование полиморфного локуса rs2820443 гена *LYPLAL1* проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием соответствующих праймеров и зондов на амплификаторе CFX96. Для дискриминации аллелей применялось программное обеспечение «CFX-Manager». Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты. Анализ полученных данных показывает, что для изученного локуса у больных ОА и у здоровых лиц эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). В группе больных ОА коленного сустава были получены следующие характеристики: частота гомозигот СС составила 8,00 %, гетерозигот СТ – 37,60 %, гомозигот ТТ – 54,40 %, частоты аллелей Т и С равны 73,20 % и 26,80 % соответственно. В контрольной группе установлены следующие частоты генотипов и аллелей: СС – 8,47 %, СТ – 35,12 %, ТТ – 56,41 %, частоты аллелей Т и С равны 73,97 % и 26,03 % соответственно. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2820443 гена *LYPLAL1* между группой больных ОА и контролем не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Выводы. Таким образом, в рамках проведенного исследования было установлено, что генетический полиморфизм rs2820443 гена *LYPLAL1* не ассоциирован с развитием остеоартроза коленного сустава у жителей Центрального Черноземья России.

Новиков Н.М.¹, Фокин А.И.², Золотарёва С.Ю.¹, Киселев А.М.¹
**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СЕРИНОВОЙ ПРОТЕАЗЫ KLK5
ОПРЕДЕЛЯЕТ СКОРОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ МИГРАЦИИ
И ВАРИАНТ ИНВАЗИВНОГО РОСТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(Научный руководитель – к.б.н. Денисов Е.В.)

¹НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН

²Ecole Polytechnique, Institut Polytechnique de Paris

Томск, Российская Федерация

Введение. Метастазирование является основной причиной смертности от рака молочной железы (РМЖ) и представляет собой сложный многоступенчатый процесс, начинающийся с появления у опухолевых клеток способности к миграции и инвазии. Несмотря на то, что для РМЖ преимущественно характерен коллективный вариант инвазии, при которой опухолевые клетки мигрируют группой, именно инвазия одиночных клеток, иначе известная как индивидуальный вариант инвазивного роста, является более агрессивной и ассоциирована с гематогенным метастазированием. Генетические нарушения играют важную роль в метастазировании в целом, однако их вклад в индивидуальную инвазию опухолевых клеток остается не изученным.

Цель. Поиск генетических нарушений, характерных для индивидуальной инвазии РМЖ, и анализ их функциональной значимости.

Материал и методы. В исследовании были использованы образцы опухолевой и нормальной ткани молочной железы, полученные в ходе хирургического вмешательства от пациентов с РМЖ (n=10). Вариант инвазивного компонента (коллективный или индивидуальный) определяли с помощью морфологического анализа гематоксилин и эозин-окрашенных срезов ткани опухоли. Из образцов ткани была выделена ДНК, которая использовалась для подготовки экзомных библиотек (SureSelect XT HS, Agilent, США). Секвенирование проводили на платформе NextSeq500 в режиме PE75 (Illumina, США). Обработка данных проводилась с помощью пайплайна GATK, генетические варианты аннотировали с помощью инструмента ANNOVAR. Отбор генетических нарушений, потенциально ассоциированных с клеточной миграцией, проводился на основании литературных данных. Выбранный ген и генетический вариант исследовались *in vitro* на предмет их влияния на миграцию клеток. Стабильная клеточная линия MCF10A с нокаутом гена KLK5 была создана с использованием системы генетического редактирования CRISPR/Cas9. Стабильные клеточные линии MDA-MB-231 с вариантами KLK5 были получены с использованием системы направленного мутагенеза. Анализ миграции клеток проводился с использованием видеомикроскопии. Статистический анализ данных проводился с использованием программы DiPer.

Результаты. На основе результатов экзомного секвенирования были отобраны TYRO3, KLK5, PIK3CA и другие гены, нарушения в которых характерны только для РМЖ с индивидуальной инвазией (по сравнению с коллективным вариантом инвазивного роста) и которые согласно литературным данным вовлечены в контроль клеточной миграции. Наибольший интерес представляла сериновая протеаза KLK5, поскольку ее мутация H142P была обнаружена сразу в двух опухолях. Таким образом, ген KLK5 и вариант KLK5 H142P были отобраны для исследования *in vitro*. Для анализа влияния KLK5 на миграцию клеток была создана стабильная клеточная линия MCF10A с нокаутом данного гена (MCF10A KLK5 KO). Для изучения влияния варианта KLK5 H142P на миграцию опухолевых клеток были созданы клеточные линии MDA-MB-231, экспрессирующие дикий тип KLK5 WT и вариант KLK5 H142P. Анализ миграции клеток MCF10A KLK5 KO показал, что они движутся быстрее клеток MCF10A KLK5 WT ($p < 0,01$). Анализ миграции клеток MDA-MB-231 с вариантами KLK5 показал, что клетки MDA-MB-231 KLK5 WT движутся медленнее клеток MDA-MB-231 WT (без экспрессии KLK5) и MDA-MB-231 KLK5 H142P ($p < 0,01$).

Выводы. Функциональный статус сериновой протеазы KLK5, мутации которой характерны для РМЖ с индивидуальным вариантом инвазивного роста, определяет скорость миграции опухолевых клеток.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и ИЦНИ в рамках научного проекта № 18-515-16002.

Парфентьева О.И., Васильева А.А., Роккина А.Н.
**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *UCP1* (RS1800592), *UCP2* (RS660339),
UCP3 (RS1800849), ЭТНИЧЕСКОЙ И ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ
В РАЗВИТИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ**

(Научный руководитель – к.б.н. Бондарева Э.А.)

НИИ и Музей антропологии Московского государственного университета
им. М.В. Ломоносова
Москва, Российская Федерация

Введение. Центральное ожирение повышает риск развития сопутствующих неинфекционных заболеваний (Учасова Е.Г. и др., 2020). На уровень и топографию жировоголожения оказывают влияние как экзогенные факторы (питание, физическая активность), так и эндогенные – гормональные и генетические особенности. Причем все эти факторы по-разному влияют на представителей разных народов в силу этнических особенностей, накопленных в течение тысячелетий (Кужугет А.А. и др., 2019).

Цель. Изучение влияния полиморфизма генов *UCP1-3*, этнической и половой принадлежности на риск развития центрального ожирения в трех этнических группах, проживающих на территории Южной Сибири.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 406 человек в возрасте 18 до 35 лет, из них 111 этнических алтайцев (61 мужчина и 50 женщин), 73 русских, проживающих в Горно-Алтайске (32 мужчины и 41 женщина), 223 тувинца (105 мужчин и 117 женщин). Программа обследования включала измерение длины и массы тела, обхватов талии и бедер, определение состава тела с помощью биоимпедансометрии (ABC-02 Медасс, Россия). Определялись геномные состояния по полиморфным системам *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs660339), *UCP3* (rs1800849). Статистический анализ проводился в среде R (R Core Team, 2018). Был проведен разведочный анализ по стандартному протоколу (Zuur et al., 2010). Для анализа парных различий количественных и категориальных переменных использовали критерии Манна–Уитни и Хи-квадрат. Для анализа ассоциаций был выбран алгоритм случайного леса, реализованный в пакете «*pRF*». В качестве поправки на множественное тестирование была использована поправка Бонферрони, значимыми считали различия при $p < 0,0001$.

Результаты. Наибольший процент обследованных с избыточным весом ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) и ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) обнаружен в группе алтайцев (30 % и 9 % соответственно), а наименьший – в группе тувинцев (19 % и 4 %). В обследованной выборке наибольший процент вариативности индексов центрального ожирения (WHtR), талии/бедра (Т/Б) и содержания мышечной массы объясняет этническая принадлежность. Так, тувинцы обладали более высокими значениями WHtR (0,54 против 0,45 и 0,41, $p = 9 \times 10^{-15}$ у мужчин и 0,57 против 0,44 и 0,41, $p = 1 \times 10^{-18}$ у женщин) и процентного содержания скелетно-мышечной массы (55 % против 45 % и 48 %, $p = 2 \times 10^{-13}$ у мужчин и 48 % против 34 % и 36 %, $p = 5 \times 10^{-20}$ у женщин) по сравнению с группой алтайцев и русских. Пол оказывал значимое влияние на содержание жировой ($p = 2 \times 10^{-16}$) и скелетно-мышечной массы ($p = 2 \times 10^{-16}$), WHtR ($p = 1 \times 10^{-3}$), Т/Б ($p = 2 \times 10^{-16}$) и ИМТ ($p = 3 \times 10^{-14}$). В обследованной выборке алтайцев, русских и тувинцев частоты встречаемости минорных аллелей *UCP1*G* составили

0,18, 0,14 и 0,45, *UCP2*Т* 0,1, 0,13 и 0,22, *UCP3*Т* 0,12, 0,20, 0,19, соответственно. Частота минорных аллелей *UCP1* и *UCP2* была значимо выше в группе тувинцев ($p=5 \times 10^{-4}$ и $p=5 \times 10^{-4}$). Однако значимых ассоциаций между исследуемыми вариантами данных генов, а также рассчитанным суммарным рисковым генетическим индексом и антропометрическими показателями, отражающими количество жира и его топографию, в обследованных группах обнаружено не было.

Выводы. В формировании морфологического статуса наиболее значимыми являются этническая принадлежность и пол. Этническая принадлежность определяла риск развития центрального ожирения в обследованных группах.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-09-00258.

Пономарева А.А.¹, Гервас П.А.¹, Панкова О.В.¹, Зарубин А.А.²

ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

В ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ

(Научные руководители – д.б.н., проф. Чердынцева Н.В., к.б.н. Денисов Е.В.)

¹НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН

²НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского

медицинского центра РАН

Томск, Российская Федерация

Введение. Плоскоклеточный рак лёгкого (ПКРЛ) возникает в результате прогрессивно развивающихся на фоне хронического воспаления предопухолевых изменений эпителия бронхов: базальноклеточной гиперплазии (БКГ), плоскоклеточной метаплазии (ПМ) и дисплазии I-III степеней. Предопухолевый процесс может прерваться на любой стадии – оставаться в стабильном состоянии, реверсировать или прогрессировать. Причины и механизмы разных «сценариев» изменения бронхиального эпителия неизвестны. В связи с этим актуальным является выявление маркеров не только специфичных для БКГ, ПМ и дисплазии I-III степени, но и однозначно прогнозирующих их прогрессию в ПКРЛ.

Цель. Изучение профиля метилирования ДНК при различных предопухолевых изменениях бронхиального эпителия с целью выявления измененных локусов на ранних этапах опухолевой трансформации.

Материал и методы. С помощью лазерной микродиссекции (PALM, Carl Zeiss) получали образцы БКГ, ПМ, дисплазии и ПКРЛ. Для приготовления ДНК-библиотек использовали набор Pico Methyl-Seq Library Prep Kit (Zymo Research). Бисульфитное секвенирование проводили в режиме PE150 на приборе HiSeq X (Illumina).

Результаты. В БКГ выявлены значимые изменения уровня метилирования отдельных CpG-сайтов в области экзонов для следующих генов: гиперметилирование *CTBP2*, *MUC6*, *MUC12* и гипометилирование *UPF1*, *ATF4*, *MUC5AC*, а также гипометилирование в области интронов генов *BAGE* и *GPHN*. При дисплазиях в сравнении с метаплазиями найдены значимые изменения уровня метилирования отдельных CpG-сайтов: 1) гипометилирование в области экзона гена *MUC3A*, 2) гиперметилирование в области интронов генов *UPS48*, *CC2D2A* и гипометилирование интронов генов *FBLN7*, *AFG1L*, *GPC5*, *WDR59*, *GPR83*, *ATXN2*, *FBXO36*. При ПКРЛ в сравнении с дисплазиями выявлено гиперметилирование в области

экзонов генов *MUC3A* и *CDC27*, гиперметилированием интронных участков генов *UTP6*, *TTC34RBM6*, *SENP5* и гипометилированием интронов генов *UNC45B*, *SYNE2*, *SUPT3H*, *ZDHHC21*, *FER*. Кроме того, выявлена тенденция к увеличению/снижению уровня метилирования отдельных CpG-сайтов генов *FBP1*, *PNLIPRP2*, *AK8*, *CHN2*, *SLC01B3*, *C11orf58*, *TMEM71* и *POLR1A* в ряду: БКГ – ПМ – дисплазия – ПКРЛ.

Выводы. Таким образом, полученные данные указывают на то, что метилирование ДНК в клетках эпителия бронхов в значительной степени меняется во время предопухолевых изменений, в т.ч. на ранних стадиях – на этапе гиперплазии и метаплазии. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения того, какие из обнаруженных изменений метилирования ДНК могут выступать в роли триггеров прогрессии предопухолевых изменений в ПКРЛ.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-29-06002, стипендии Президента РФ (№ СП-1549.2018.4, 2018-2020 гг.)

Сагайдак А.В., Романова А.А., Григорьева Т.А.

**ОЦЕНКА ВКЛАДА АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ
В ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ,
УСТОЙЧИВОЙ К ПАКЛИТАКСЕЛУ**

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Гарабаджису А.В.)

Санкт-Петербургский государственный технологический институт

(технический университет)

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) является основной причиной снижения эффективности терапии онкологических заболеваний. Ключевым фактором развития МЛУ является гиперэкспрессия АВС-транспортёров, приводящая к оттоку лекарственного препарата из опухолевых клеток. Эффективным решением для преодоления различных фенотипов МЛУ является создание препаратов, способных повышать чувствительность онкологических клеток к противоопухолевым препаратам.

Цель. Оценка вклада АВС-транспортёров в МЛУ опухолевой клеточной линии, устойчивой к цитостатическому противоопухолевому агенту – паклитакселу.

Материал и методы. Выведение химиорезистентных клеток линии аденокарциномы толстой кишки человека НСТ116 осуществляли путем культивирования клеток дикого типа в среде DMEM в присутствии паклитаксела. Начальная концентрация препарата составила 0,01 мкМ. По мере адаптации клеток концентрация препарата в среде повышалась в 2-3 раза. Для подтверждения АВС-транспортёропосредованного характера резистентности выведенных клеточных линий сравнивали уровни экспрессии генов АВС-транспортёров – ABCB1 (Pgp), ABCC1 (MRP1), ABCG2 (BCRP) – в резистентных клетках и клетках дикого типа методом ОТ-ПЦР РВ. Оценку вклада АВС-транспортёров в МЛУ выведенных клеточных линий проводили посредством анализа накопления клетками флуоресцирующих агентов. Использование нескольких ингибиторов – тариквидара (0,5 мкМ) и ортованадата натрия (200 мкМ) – в сочетании с несколькими красителями – родамином 123 (0,5 мкМ) и хекстом 33342 (1,25 мкМ) – с различной селективностью по отно-

шению к ABC-транспортерам позволило проанализировать индивидуальные вклады Pgp и BCRP. О степени накопления веществ судили по интенсивности свечения красителей в клетках, измеренной при помощи планшетных анализаторов CLARIOstar и Operetta CLS™.

Результаты. В результате культивирования клеток дикого типа в присутствии паклитаксела получены клеточные линии, резистентные к 0,01 мкМ, 0,03 мкМ, 0,06 мкМ, 0,12 мкМ, 0,24 мкМ препарата. В ходе ПЦР-анализа отмечалась слабая экспрессия ABC-транспортеров в клетках дикого типа, при этом в случае резистентных клеток экспрессия MDR1 и BCRP, в отличие от MRP1, существенно возрастала. Полученные результаты свидетельствуют об ABC-транспортер-опосредованном характере резистентности выведенных клеточных линий. По итогу анализа накопления красителей клетками отмечено двукратное снижение накопления хекста 33342 (субстрат Pgp и BCRP) клетками, резистентными к 0,24 мкМ паклитаксела, относительно клеток дикого типа, при этом в случае родамина 123 (субстрат Pgp) разница составила 30 %. Полученный результат подтверждает резистентные свойства выведенных клеток, а также говорит о неодинаковом вкладе транспортеров в фенотип МЛЮ. Последнее подтверждается в результате анализа данных количественной оценки влияния тариквидара (селективный ингибитор Pgp) и ортованадата натрия (ингибитор Pgp и BCRP) на уровне накопления красителей. Селективный ингибитор восстанавливал уровень свечения субстрата Pgp аналогично неселективному. При этом в случае общего субстрата (хекст 33342) поглощение резистентными клетками возрастало в 2,7 раза при использовании неселективного ингибитора и лишь в 1,5 раза в случае селективного ингибитора.

Выводы. Получены клеточные линии НСТ116, резистентные к различным концентрациям паклитаксела. Определено, что фенотип МЛЮ связан с активным выбросом препарата из резистентных клеток в результате гиперэкспрессии ABC-транспортеров Pgp и BCRP. Полученные результаты будут использованы при разработке противоопухолевых препаратов.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 19-73-10150).

Сказина М.А.¹

РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ СКРИНИНГА ДОНОРОВ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ЧАСТЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *CFTR*

*(Научные руководители – к.б.н. Шунькина К.В.²,
к.б.н. Енукашвили Н.И.¹, к.м.н. Иволгин Д.А.¹)*

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

²Клиника «Скандинавия Ава-Петер»
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Муковисцидоз (МВ) – наследственное генетическое заболевание, при котором нарушается функция секреторных клеток, расположенных в различных тканях и органах. Клинические проявления МВ варьируют от тяжелых легочных форм, когда больной практически не может дышать самостоятельно, до различных эндокринных проявлений (например, тяжелая секреторная азооспермия у мужчин). МВ вызывается различными мутациями в гене *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), которые специфичны для разных популя-

ций. С развитием медицины средняя продолжительность жизни больных МВ значительно увеличилась, а значит и мутации гена *CFTR* сохраняются в популяции, что приводит к распространению МВ. Это делает особенно актуальным тестирование доноров половых клеток в клиниках ВРТ на носительство МВ. В связи с этим необходимо создание такой тест-системы для диагностики носительства различных мутаций в гене *CFTR*, которая учитывала бы не только самые частые мутации, вызывающие МВ, но и особенности их распространения в различных этнических группах.

Цель. Разработка и апробация быстрой и экономически выгодной тест-системы на основе полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) для поиска широкораспространенных мутаций в гене *CFTR*.

Материал и методы. Для апробации тест-системы были выбраны 33 донора половых клеток клиники ВРТ («АВА-Петер», Санкт-Петербург) – 14 мужчин и 19 женщин. Выделение ДНК проводили из периферической крови доноров (200 мкл) с использованием набора Сорб-Б (ИнтерЛабСервис, Россия). Конечные концентрации ДНК в образцах составляли от 30 до 50 нг/мкл. Для тестирования выбраны четыре наиболее значимые патогенные мутации из всех известных мутаций гена *CFTR* – dF508, E92K, 2143delT и W1282X. Из них dF508 доминирует среди носителей мутаций в гене *CFTR* в Российской Федерации. Остальные три мутации являются «специфическими» для наиболее крупных популяций на территории России – народов Кавказа, Приволжья и населения Урала. Используются опубликованные ранее протоколы ПЦР-ПДРФ для анализа мутаций dF508, E92K, W1282X (Nunes et al., 1993; Aoyagi et al., 2009; Shishani et al., 1992). Для анализа мутации 2143delT праймеры и рестриктаза подобраны в рамках данного проекта. ПЦР проводили с помощью набора ScreenMix (Евроген, Россия), использованы эндонуклеазы рестрикции производства СибЭнзим (Россия). Визуализацию результатов ПЦР-ПДРФ проводили с помощью электрофореза в 8 % полиакриламидном геле.

Результаты. Проведено генотипирование небольшой выборки (33 образца ДНК) методом ПЦР-ПДРФ по четырем участкам гена *CFTR*. В результате обнаружены две гетерозиготы – один носитель самой частой мутации dF508 и один носитель более редкой мутации E92K. Мутации 2143delT и W1282X не выявлены ни в гетерозиготном, ни в гомозиготном состоянии.

Выводы. Доказана работоспособность тест-системы при первичном тестировании доноров половых клеток – нам удалось выявить по одному случаю носительства мутации dF508 и E92K. Кроме того, такая тест-система очень проста методически – не требуются сложные и дорогостоящие приборы (секвенатор и т.д.). В отличие от методик NGS-секвенирования и им подобных, для проведения набора ПЦР-ПДРФ нет необходимости накопления определенного количества образцов – есть возможность оперативно (1-2 дня) протестировать даже одного донора или пациента. Планируется дальнейшая апробация тест-системы на больших выборках, а также добавление в тест-систему других частых мутаций гена *CFTR*, вызывающих МВ.

Соколова А.И., Павлов Б.В.
СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ
ПАЦИЕНТОВ С COVID-19
НА ТЕРРИТОРИИ ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2020 ГОД

(Научный руководитель – д.б.н., доц. Зеленева Ю.В.)

Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
Тамбов, Российская Федерация

Введение. На территории Тамбовской области зафиксировано более 13 000 случаев заражения коронавирусной инфекцией COVID-19 среди различных возрастных групп, летальность при этом составляет 0,88 %.

Цель. Изучение влияния COVID-19 на морфологические характеристики организмов умерших и живых пациентов для выявления статистически значимых показателей, на основе которых был разработан прогноз степени поражения легких (СПЛ).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 46 умерших пациентов и 43 живых, переболевших COVID-19. Количество умерших с подтвержденным анализом на коронавирус составило 29 мужчин и 17 женщин в возрасте $67,2 \pm 11,6$ лет. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «*Statistica 10.0*» (DellInc., США). Поскольку многие признаки характеризовались ранговыми или относительными величинами, корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Проанализированы основные характеристики живых пациентов: пол, возраст, ImG, ImM, ПЦР и БАК-анализы, подтверждающие у пациентов наличие COVID-19, наличие фоновых заболеваний и СПЛ. Обобщены основные характеристики пациентов, умерших от коронавирусной инфекции: пол, возраст, наличие фонового, сопутствующего и основного заболеваний, СПЛ. Корреляционный анализ некоторых индивидуальных параметров пациентов обеих групп и СПЛ выявил наличие взаимосвязей. Масса тела и СПЛ были взаимосвязаны, $r = 0,365$ ($p < 0,001$): чем больше была масса тела пациента, тем большее поражение легочной ткани у него наблюдалось. Взаимосвязь с ИМТ статистически значима, но менее выражена, чем с массой тела ($r = 0,297$, $p = 0,002$). Следовательно, тяжесть заболевания зависит в основном от массы тела. Подтверждением данного предположения является прямая корреляция СПЛ и степени ожирения, она наиболее сильная ($r = 0,457$, $p < 0,001$). Выявлена прямая взаимосвязь СПЛ и наличия ГБ 3 степени ($r = 0,300$, $p = 0,002$). Данные корреляционного анализа двух категорий пациентов позволили спрогнозировать СПЛ для возрастной группы населения, опираясь на t-критерий Стьюдента. Было установлено, что степень поражения лёгких находится в средних пределах – от 15 % до 50 %, являясь оптимальным процентом для выздоровления. Средний прогноз поражения легких составил 0,2988 %. Коэффициент привязки низкой вероятности поражения легких составил 0,0091 %, а коэффициент привязки высокой вероятности СПЛ – 0,5885 %, что свидетельствует о том, что наличие фоновых и сопутствующих заболеваний напрямую влияет на степень поражения легких в среднем в 6 раз. Также было установлено, что у умерших пациентов СПЛ превышала 55 % и доходила до 70 % и выше. Было замечено, что применение антибиотикотерапии и ИВЛ усугубляло состояние пациентов.

Выводы. В ходе проведенного исследования пациентов с коронавирусной инфекцией (живых и умерших) была установлена прямая зависимость СПЛ с наличием ожирения, гипертонической болезни 3 степени и сахарным диабетом 2 типа. Прогнозирование степени поражения легких показало, что диапазон поражения легких от 12 % до 50 % оценивается как положительный для выздоровления, в то время как превышение коэффициента СПЛ более чем на 50 % повышает вероятность летального исхода.

Стефановская Е.Е.¹, Машель Т.В.^{1,2}, Букреева А.С.¹, Рогова А.С.¹, Линник Д.С.¹

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ
ВКЛЮЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА
В ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАНОКАПСУЛЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ
В КАЧЕСТВЕ СИСТЕМЫ НЕВИРУСНОЙ ДОСТАВКИ
НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ**

*(Научные руководители – Муслимов А.Р., с.н.с. Тараканчикова Я.В.,
к.м.н. Лепик К.В., к.х.н., доц. Тимин А.С.)*

¹Санкт-Петербургский Политехнический Университет Петра Великого

²Национальный исследовательский университет ИТМО

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Генная терапия является одним из перспективных методов лечения ряда инфекционных, онкологических и наследственных заболеваний. Главным ограничением для ее широкого внедрения в клиническую практику является проблема отсутствия эффективных и безопасных инструментов внутриклеточной доставки функциональных нуклеиновых кислот (НК). Вирусные методы доставки активно используются в медицинской практике, однако их применение сопряжено с рядом проблем, не позволяющих реализовать внедрение этих методов повсеместно. В этой связи разработка и использование систем невирусной доставки являются актуальными задачами.

Одним из перспективных инструментов невирусной доставки НК являются полиэлектролитные нанокapsулы, имеющие ряд преимуществ: высокая загружающая способность, простота регуляции конечного размера получаемой структуры, низкая токсичность, возможность защиты переносимого материала от агрессивного воздействия биологических сред организма человека.

Цель. Исследование различных способов инкапсуляции плазмидной ДНК в полиэлектролитные капсулы. Для этого были поставлены и решены следующие задачи: определение наиболее эффективных и стабильных полимеров для нанесения полиэлектролитных слоев; отработка стратегий инкорпорации НК (в ядро, в слой, одновременно в ядро и слой разрабатываемых носителей); определение количества НК, включаемых в состав капсул.

Материал и методы. В работе были исследованы капсулы, полученные путем нанесения разнозаряженных слоев биodeградируемых полимеров Polyarginine/Dextran sulfate (PARG/DEXS), Human serum albumin/Tannic acid и Sodium Polystyrene Sulfonate/ Polyallylamine hydrochloride по технологии Layer-by-Layer на сферические частицы из карбоната кальция, полученные методом соосаждения водных растворов карбоната натрия и хлорида кальция. Генетический

материал (ГМ) в первом случае включался в ядро частицы, во втором – в качестве одного из полиэлектролитных слоев, в третьем – одновременно и в ядро, и в слой получаемых носителей. Эффективность включения НК в капсулы оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. В модельной НК была использована плазмидная ДНК, кодирующая зеленый флуоресцентный белок (GFP).

Результаты. В ходе исследований были получены полимерные носители генетического материала на основе полиэлектролитных капсул размером 500-700 нм. При сравнении данных различных полимеров в качестве слоев капсулы было выявлено, что наиболее оптимальными с точки зрения стабильности и удержания ГМ являются PARG/DEXS. Было определено максимальное количество загружаемого ГМ (20 мкг ДНК на 10 млн частиц). Отработаны все планируемые стратегии включения НК в состав капсул и получены положительные результаты во всех трех вариантах – в ядро, в слой, одновременно и в ядро и в слой. При оценке эффективности показана высокая способность капсул удерживать доставляемый материал.

Выводы. В ходе исследования были отработаны стратегии включения ГМ в состав полиэлектролитных нанокapsул, а также выявлены полимеры, позволяющие добиться высокой стабильности и удержания НК в получаемых носителях. Использование разных стратегий в перспективе позволит эффективно применять разработанные носители в зависимости от клинической ситуации, контролировать высвобождение ГМ в клетке. Дальнейшая работа будет направлена на исследование возможности включения в состав разрабатываемых носителей матричной РНК, а также доставки ГМ в экспериментах *in vivo*.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-45-01012 между Россией и Бельгией.

Тужикова М.О.

ОЦЕНКА РОСТА КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ БАЗИЛИКА ОБЫКНОВЕННОГО

(Научный руководитель – к.фарм.н., доц. Зыкова Е.В.)

Волгоградский государственный медицинский университет
Волгоград, Российская Федерация

Введение. Базилик обыкновенный (*Ocimum basilicum* L.) – однолетнее травянистое растение. В своем составе имеет эфирные масла, дубильные вещества, аскорбиновую кислоту, гликозиды, сахара, благодаря чему широко применяется в медицине. Так, настой листьев используют для полосканий при стоматитах и ангинах, внутрь – при неврозах, головной боли, эпилепсии, бронхиальной астме и отсутствии аппетита. Таким образом, возникает вопрос: как повысить содержание этих веществ в растении? Одним из способов решения этой проблемы является выращивание культур клеток и тканей *in vitro*. У этого метода есть ряд преимуществ по сравнению с традиционными способами получения БАВ. Например, строгий контроль качества, большая производительность за счет того, что ускоряется рост растения, регуляция синтеза целевых продуктов с помощью варьирования факторов роста. Более того, эту технологию можно использовать как альтернативу химическому производству БАВ.

Цель. Получить каллусную культуру Базилика обыкновенного и оценить скорость и качество роста в среде.

Материал и методы. Каллус – это группа недифференцированных клеток растения. В естественных условиях он появляется на месте повреждения, а потом перерождается в определенные ткани. Однако для микроклонального размножения растений каллус выращивают в лабораторных условиях на питательной среде с добавлением гормонов. Для этого мы брали фрагменты листьев – экспланты – и высаживали на среду Мурасиге-Скуга в стерильных условиях с добавлением двух видов гормонов: ауксина и цитокина. Первый гормон нужен для дифференцировки (ИУК), а второй – для интенсивного деления клеток (БАП). Их концентрация была соответственно: 0,1 мг/л и 0,01 мг/л.

Посажены экспланты были 29 октября 2020 года. Перед посадкой листья промывались в дезинфицирующем растворе под проточной водой. После стерилизовали в чистой зоне гипохлоридом натрия (5 %, выдержка – 3 минуты), дистиллированной водой (выдержка – 2 минуты) и перекисью водорода (3 %, выдержка – 5 минут).

Питательная среда Мурасиге-Скуга была сварена заранее, разлита в стерильные банки и проавтоклавирована в течение 30 минут при давлении в 1,2 атм. После остывания до 40 °С, в нее добавили гормоны и высадили экспланты. В течение первой недели посаженные экспланты при комнатной температуре находились в темноте, вторую неделю – на свету. Рост стал наблюдаться на третьей неделе.

Результаты. В течение месяца при температуре около 23 °С и продолжительности светового дня 8,5-9,5 часов наблюдался рост каллуса. При дальнейшем исследовании его необходимо пересадить на специализированную питательную среду и использовать для соматического эмбриогенеза Базилика обыкновенного.

Выводы. В результате проведенной работы была выращена каллусная культура Базилика обыкновенного. Из этого следует, что подобранная среда и концентрация гормонов подходит для каллуса выбранного растения, но требует более подробного и длительного изучения, так как рост был медленным и недифференцированных клеток выросло малое количество.

Фабушева К.М., Дворник Ю.В.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ
НА УРОВЕНЬ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
МЫШЕЙ РАЗНЫХ ЛИНИЙ**

(Научный руководитель – к.б.н. Веялкина Н.Н.)

Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси
Гомель, Беларусь

Введение. Ионизирующее излучение вызывает молекулярные повреждения в органеллах и компартментах клеток, наиболее опасными среди которых являются нарушения структуры ДНК. Степень радиочувствительности отдельного вида варьирует в весьма широких пределах и зависит не только от состояния организма в данный момент времени, но и от его генетических особенностей.

В исследованиях, выбирая тест-объектом лабораторных мышей, следует принимать во внимание, что уровень данных изменений зависит от радиочувствитель-

ности выбранной линии объекта и отличия реакций на радиационное воздействие от других линий животных.

Цель. Оценить уровень радиационно-индуцированных изменений лимфоцитов периферической крови мышей разных линий непосредственно после облучения.

Материалы и методы. Объектом исследований были выбраны мыши линий Af, BALB и C57BL/6 (самцы, возраст – 2 месяца). Животные подвергались общему однократному равномерному облучению с помощью рентгеновской облучательной установки X-Rad 320 (PRECISION X-RAY, США) в дозе 1 Гр (мощность дозы 98,8 сГр/мин). Выведение животных из эксперимента проводили непосредственно и через 1 час после облучения. Лимфоциты периферической крови выделяли из гепаринизированной крови путем центрифугирования на градиенте плотности («Histopaque» «Sigma»). Для анализа поврежденности ДНК лимфоцитов использовали метод щелочного гель-электрофореза (метод ДНК-комет).

Результаты. В контрольных группах у мышей линии Af уровень повреждения ДНК лимфоцитов периферической крови составил 4,45 %. Непосредственно после облучения мы наблюдали увеличение процента «хвоста кометы» – 17,75 %.

В контрольных группах радиорезистентных линий мышей BALB и C57BL/6 содержание в хвосте ДНК-комет составило 5,32 % и 4,63 % соответственно. При облучении в дозе 1 Гр у мышей линии BALB/c данный показатель составил 19,33 %, у линии C57BL/6 – 14,24 %.

Через 1 час после облучения в клетках мышей линии C57BL/6 отмечено снижение процентного содержания ДНК в хвосте ДНК-комет до 10,16 %, тогда как в клетках мышей линии Af и BALB/c данный показатель возрос до 18,08 % и 23,5 % соответственно.

Выводы. Мышиные линии BALB/c и Af являются более радиочувствительными и относятся к линиям, склонным к образованию опухолей, также мыши линий BALB/c характеризуются сниженной активностью генов, обеспечивающих ответ на повреждение ДНК. Динамика исследуемых показателей согласовалась с генетическими особенностями данных линий, в клетках системы крови мышей линии C57BL/6 более эффективно происходило снижение уровня разрывов ДНК после облучения.

Федорова П.А., Назаров В.Д.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ KRAS, NRAS, BRAF ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

(Научные руководители – к.м.н. Лапин С.В., д.м.н. проф. Эмануэль В.Л.)

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

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Диагноз и прогноз течения колоректального рака (КРР) основываются на патоморфологических особенностях, клинической картине, а также результатах КТ-исследования. Однако любое онкологическое заболевание подразумевает наличие мутаций в различных генах, именно абберрации характеризуют определенный тип рака на молекулярном уровне. Молекулярная архитектура

опухоли лежит в основе молекулярной классификации многих онкологических заболеваний и КРР не является исключением. Существуют несколько молекулярных классификаций КРР, но к настоящему моменту разработать и принять единую молекулярную классификацию для данного заболевания пока не удалось. При КРР наиболее распространенными мутациями являются абберрации в генах сигнального пути MEK (KRAS, NRAS, BRAF), однако клиническая и патоморфологическая значимость мутаций в этих генах все еще остается не до конца изученной.

Цель. Исследовать связь между молекулярно-генетическими абберациями в генах KRAS, NRAS, BRAF и клиничко-патоморфологическими особенностями КРР.

Материал и методы. Для исследования была собрана группа из 321 человека с диагнозом КРР по результатам гистологического исследования. Для всех пациентов были получены образцы опухолей. Все образцы были типированы на мутации в гене KRAS (12, 13, 61, 117, 146 кодоны), 254 образца были типированы на мутации в гене NRAS (12, 13, 61 кодоны) и 296 – на мутацию в гене BRAF V600E. Обнаружение мутаций происходило с помощью мультиплексной системы для SNP генотипирования SNaPshot® Multiplex System. Для 72 пациентов были собраны клиничко-патоморфологические данные: локализация опухоли, наличие отдаленных метастазов, степень дифференцировки опухоли, муцинозный компонент, лимфо-васкулярная инвазия и периневральная инвазия.

Результаты. Распространенность мутаций составила 43 % для гена KRAS, 9 % для гена NRAS и 14 % для гена BRAF. Среди мутаций гена KRAS наиболее распространенной оказалась мутация в G12D в 12 кодоне. Статистически значимыми оказались данные о корреляции между наличием мутации BRAF и периневральной инвазией, между наличием мутации BRAF и наличием отдаленных метастазов, а также связь между локализацией первичного очага и наличием мутации в генах KRAS и BRAF. BRAF-положительные карциномы в 80 % (p-value 0,0026) случае наблюдались в правых отделах толстой кишки (ТК), в то время как KRAS-положительные карциномы только в 54 % (p-value 0,0025) находились в левых отделах ТК. Периневральная инвазия ассоциирована с мутацией BRAF^{V600E} в 80 % случаев (p-value 0,043), а наличие отдаленных метастазов наблюдалось в 60 % опухолей с данной мутацией (p-value 0,0307).

Выводы. Наиболее распространенной генетической абберацией при КРР оказалась мутация KRAS^{G12D}. Также были выявлены статистически значимые корреляции между мутацией BRAF^{V600E} и такими клиничко-патоморфологическими признаками, как периневральная инвазия и развитие отдаленных метастазов.

Халисов М.М., Тимощук К.И.
**РАЗЛИЧИЕ В РЕАКЦИИ СЕНСОРНЫХ НЕЙРОНОВ
И ФИБРОБЛАСТОВ НА УБАИИН,
ВЫЯВЛЕННОЕ МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ**

(Научный руководитель – к.б.н. Пенниайнен В.А.)

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Широко известна насосная функция Na,K-АТФазы, заключающаяся в противоположно направленном транспорте ионов калия и натрия через плазматическую мембрану эукариотических клеток. Но кроме насосной данный фермент выполняет также трансдукторную функцию, выступая в качестве усилителя (трансдуктора) сигнала. В частности, Na,K-АТФаза работает как трансдуктор в недавно обнаруженном механизме мембранной сигнализации, запускаемом эндогенным убаином (ЭУ) в первичном сенсорном нейроне. До сих пор остается неясным, какая из изоформ Na,K-АТФазы вовлечена в данный процесс.

Цель. Взаимодействуя с Na,K-АТФазой, ЭУ может активировать различные сигнальные каскады, что в итоге может привести к изменению различных свойств клетки, включая механические свойства. В данной работе с помощью метода атомно-силовой микроскопии (АСМ) изучалось влияние убаина на механические свойства первичных нейронов спинальных ганглиев, экспрессирующих $\alpha 1$ - и $\alpha 3$ -изоформы Na,K-АТФазы, а также фибробластов сердца, экспрессирующих только $\alpha 1$ -изоформу, с целью выяснения молекулярных механизмов реакции этих типов клеток на ЭУ.

Материал и методы. Для исследования механических свойств нативных сенсорных нейронов и фибробластов сердца 10-12-дневных куриных эмбрионов использовался атомно-силовой микроскоп BioScope Catalyst (Bruker, США), совмещенный с оптическим микроскопом Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). АСМ-сканирование клеток проводилось прямо в чашках Петри с питательной средой, температура на протяжении всего эксперимента поддерживалась на уровне $\approx 37^\circ\text{C}$. Изучение механических характеристик клеток производили в режиме PeakForce QNM, позволяющем картировать кажущийся модуль Юнга этих объектов. За трое суток до АСМ-исследования в часть чашек Петри добавляли убаин в следующих концентрациях: 10^{-10} М (нейроны) и 10^{-10} , 10^{-8} , 10^{-7} М (фибробласты). Контрольные клетки культивировали в питательной среде без убаина. Каждую клетку характеризовали средним значением кажущегося модуля Юнга. Для выявления реакции на убаин сравнивали между собой усредненные по выборке клеток значения модуля Юнга для группы культивированных в присутствии исследуемого вещества клеток и группы контрольных клеток.

Результаты. В результате действия ЭУ (10^{-10} М) на первичные сенсорные нейроны было зарегистрировано статистически значимое увеличение модуля Юнга клеток по сравнению с контрольным значением (*U*-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$). Фибробласты, напротив, не показали заметного изменения механических свойств под действием ЭУ. При повышении концентрации убаина до 10^{-8} и 10^{-7} М фибробласты также демонстрировали механические свойства, близкие к контрольным клеткам.

Выводы. Таким образом, ЭУ оказывает влияние на механические характеристики первичных сенсорных нейронов, существенно увеличивая жесткость поверхности этих клеток. В то же время ни ЭУ, ни более высокие концентрации субстанции не изменяют механические свойства фибробластов. Фибробласты экспрессируют только убаин-резистентную $\alpha 1$ -изоформу Na,K-АТФазы, а сенсорные нейроны – $\alpha 1$ - и $\alpha 3$ -изоформы. В связи с этим, полученные экспериментальные данные дают основание полагать, что выявленное действие ЭУ на сенсорные нейроны, заключающееся в увеличении жесткости поверхности этих клеток, может являться результатом активации трансдукторной функции $\alpha 3$ -изоформы Na,K-АТФазы. Механические свойства фибробластов под действием убаина не изменяются вследствие отсутствия данной изоформы Na,K-АТФазы в мембране этих клеток.

В рамках реализации Программы НЦМУ и при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020).

Халитова Ю.А., Круглов Е.Е., Щепеткова Р.А.

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР БИОПТАТОВ СТЕНКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

(Научный руководитель – д.м.н., проф. Мякишева Ю.В.)

Самарский государственный медицинский университет

Самара, Российская Федерация

Введение. Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются самыми распространенными нозологиями среди воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). При этом наибольшая заболеваемость наблюдается в экономически развитых странах, включая Россию. Механизмы формирования ВЗК изучены недостаточно, однако отмечают сочетанное действие генетических, алиментарных, иммунологических, аллергических факторов, что приводит к возникновению воспалительных процессов в слизистой оболочке кишечника.

Цель. Изучить микробный состав коллекции штаммов, изолированных из биоптатов пациентов с язвенным колитом.

Материал и методы. В ходе исследования отобрано 333 биоптата у 46 пациентов с диагнозом «Язвенный колит, стадия обострения», из них 60 % мужчин, 40 % женщин. Средний возраст пациентов составил $43,6 \pm 18,6$ лет. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании. Учитывались критерии включения и исключения пациентов.

При проведении эндоскопического исследования осуществлялось взятие биоптатов по стандартной методике. Взятие биологического материала осуществляли после удаления фибринового налета с дна язвенной поверхности с разных участков кишечника, преимущественно с дистальных отделов толстой кишки. Биоматериал доставляли в микробиологическую лабораторию Клиник СамГМУ (г. Самара), гомогенизировали в ступке с изотоническим раствором NaCl и засеивали на плотные питательные среды. В патологоанатомическом отделении осуществляли окраску препаратов, заливку парафиновых блоков, нарезку на микротоме и микрокопирование на аппарате Leika ICC50 HD. Определение вида микроорганизмов осуществляли путем фенотипической ферментации с использованием тест-системы EnteroTest24N (Erba Lachema, Czech Republic) и MALDI-TOF масс-спектрометра

Microflex LT (Bruker Daltoniks, Germany). Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы SPSS Statistics 23.0.

Подход к изучению структуры культивируемой микробиоты патологического участка был выбран исходя из научных положений о патологическом влиянии некоторых представителей микробиома, присутствующего и в нормальной микробиоте и у лиц с язвенным колитом. По результатам исследования был создан музей штаммов, состоящий из 154 штаммов бактерий.

Результаты. В результате исследования было обнаружено, что среди выделенных микроорганизмов лидирующая представленность в семействе *Enterobacteriaceae* отмечалась у штаммов – *Escherichia coli*, которые были выделены у 70,9 % пациентов. Такие патобионты, как *Klebsiella pneumonia* обнаружена у 22,6 % пациентов с ЯК. На *Enterococcus cloacae* и *Aeromonas hydrophyles* доля в структуре была по 3,2 %. В 16,2 % случаев выявлялись ассоциации из 2 и более штаммов, что ставит необходимость в исследовании детерминант вирулентности изолированных штаммов. У пациентов с метапластическими изменениями стенки толстого кишечника выявлялись ассоциаты – *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia*.

Выводы. Накопление музея штаммов, изолированных от пациентов с язвенным колитом обогащает пул научных сведений о биологической вариативности микробиоценоза язвенного дефекта у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника.

В результате проведенного исследования была создана база данных «Фенотипическая биохимическая активность штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом Самарской области» №2020622787.

Подход, описанный в исследовании, позволяет описать микробиологическую картину при язвенном колите разной степени распространенности и активности.

*Хозяинова А.А.^{1,2}, Киселёв А.М.^{1,3}, Щеголева А.А.^{1,2},
Панкова О.В.¹, Денисов Е.В.^{1,2}*

МУТАЦИОННЫЙ ЛАНДШАФТ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭПИТЕЛИИ БРОНХОВ

(Научный руководитель – к.м.н. Геращенко Т.С.)

¹ НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН

² Томский государственный университет

³ Институт цитологии РАН

Томск, Российская Федерация

Введение. Известно, что формированию немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), в частности плоскоклеточной карциномы, предшествуют морфологические изменения в эпителии бронхов, протекающие на фоне хронического воспаления. К таким предопухолевым изменениям относят базальноклеточную гиперплазию (БКГ), плоскоклеточную метаплазию (ПМ) и дисплазию I-III степеней. Предопухолевыми изменениями эпителии бронхов зачастую наблюдаются у пациентов с уже сформировавшимся НМРЛ в отдалении от опухолевого очага. Коллективом НИИ онкологии Томского НИМЦ установлено, что различные сочетания предопухоле-

вых изменений ассоциированы с риском прогрессирования НМРЛ. Так, наличие изолированной БКГ (иБКГ) связано с высокой частотой гематогенного метастазирования, а сочетание БКГ и ПМ (БКГ+ПМ) – с высокой частотой рецидивирования. Причины, обуславливающие высокий риск прогрессирования НМРЛ у больных с иБКГ и сочетанием БКГ и ПМ, неизвестны.

Цель. Изучение мутационного ландшафта НМРЛ у больных с высоким риском метастазирования и рецидивирования.

Материал и методы. В исследование были включены 11 пациентов (47-67 лет) с НМРЛ (T₁₋₄N₀₋₃M₀), разделенные на две группы: 1) с иБКГ и высоким риском метастазирования (n=6) и 2) с БКГ+ПМ и высоким риском рецидивирования (n=5). Тип предопухолевых изменений оценивали в образцах мелких бронхов, полученных в ходе оперативного вмешательства по поводу НМРЛ на расстоянии 3-5 см от опухоли, с помощью гистохимического окрашивания и световой микроскопии. ДНК выделяли из свежзамороженных образцов опухолевой ткани легкого с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen, США) и периферической крови фенол-хлороформным методом. Секвенирование проводили на платформе NextSeq 500 (Illumina, США) с предварительной подготовкой библиотек набором SureSelect XT Human All Exon v.7 (Agilent, США). Биоинформатический анализ данных секвенирования выполняли с помощью пайплайна GATK и инструмента ANNOVAR.

Результаты. У всех пациентов с НМРЛ найдены мутации в генах, кодирующих муцины (*MUC3A*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC12*, *MUC16*, *MUC17*, *MUC19*, *MUC22*), компоненты мукоцилиарной системы, вовлеченные во врожденный иммунитет, цинк-пальцевые белки ZNF (*ZNF99*, *ZNF253*, *ZNF676*, *ZNF681*, *ZNF708*, *ZNF717*, *ZNF724*, *ZNF729*), участвующие в регуляции транскрипции, и иммуноглобулиноподобные рецепторы лейкоцитов (*LILRB1*, *LILRB2*). Тем не менее различия обнаружены между пациентами исследуемых групп. Так, у больных с БКГ+ПМ среднее количество мутаций в 1,25 раза больше, чем в группе иБКГ. Различия также наблюдались в количестве генов-драйверов канцерогенеза, содержащих мутации: 41 ген в группе БКГ+ПМ против 31 гена у больных с иБКГ. Важно отметить, что у пациентов с БКГ+ПМ обнаружены специфичные нарушения в генах *LRP1B* (липопротеин низкой плотности) и *TCHH* (трихогиалин), тогда как для больных с иБКГ были характерны мутации в генах *KEAP1* (компонент редокс-чувствительной системы Nrf2/Keap1/ARE) и *NF1* (нейрофибромин).

Выводы. Больные НМРЛ с наличием в эпителии бронхов иБКГ и БКГ+ПМ и высоким риском метастазирования и рецидивирования, соответственно, отличаются друг от друга по количеству и спектру генетических нарушений.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №20-75-10060).

СЕКЦИЯ «БИОМЕДИЦИНСКОЕ МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЕ»

Арискина Д.Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ОКСИДНЫХ ПОКРЫТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА НЕСТАЦИОНАРНОГО ЭЛЕКТРОЛИЗА

(Научный руководитель – к.т.н., доц. Храменкова А.В.)

Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ)

им. М.И. Платова

Новочеркасск, Российская Федерация

Введение. Одной из серьезных угроз для пациентов в медицинских учреждениях являются инфекционные осложнения, которые передаются посредством материалов и устройств, колонизированных микроорганизмами. Среди грамотрицательных бактерий наибольшую опасность представляют *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli*, а среди грамположительных патогенов – *Staphylococcus Aureus* и энтерококки. Поэтому большой практический интерес представляет собой создание поверхностей, обладающих антимикробной активностью.

Последние достижения в области нанотехнологий открывают широкие перспективы для использования наноматериалов в качестве противомикробных агентов в отношении бактерий, вирусов и других патогенных микроорганизмов. Известно, что исключительно эффективными антимикробными свойствами обладают наночастицы переходных металлов и их оксиды, кроме того, они отличаются нетоксичностью и стабильностью.

Цель. Исследовать возможности получения антимикробных покрытий на основе оксидов Mo, Ni, Co, Fe с использованием метода нестационарного электролиза.

Материал и методы. Формирование оксидных покрытий проводили на предварительно подготовленной по стандартной методике поверхности стали марки Ст3 при поляризации переменным асимметричным током промышленной частоты. Основными компонентами электролита являлись: железа (II) сульфат ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$); сульфат кобальта ($\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$); гептамолибдат аммония ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$); сульфат никеля ($\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$); борная (H_3BO_3) и лимонная ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) кислоты. коэффициент асимметрии составил 1,5; температура 65-70 °С; pH 4, время нанесения 60 мин. Анализ вещества оксидных покрытий осуществляли с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра ARL X'tra (2007). Съемку проводили на излучении $\text{CuK}\alpha 1$ (длина волны 1,5406 Å) со скоростью 5 град·мин⁻¹. При расшифровке дифрактограмм использовали базы данных PDF-2. Исследование микроструктуры поверхности образцов оксидных покрытий осуществляли с помощью метода электронной микроскопии на двулучевой станции (FIB-SEM) Zeiss Crossbeam 540. Элементный состав определяли с использованием рентгеновского микрофлуоресцентного спектрометра Bruker M4 TORNADO с пространственным разрешением до 25 мкм. Съемку ИК спектров поглощения проводили с помощью инфракрасного Фурье спектрометра Bruker VERTEX 70.

Результаты. Из анализа СЭМ-изображений видно, что морфология поверхности разработанных оксидных покрытий носит трещинообразный характер. По данным рентгенофлуоресцентного микроанализа основными элементами являются Fe, Co, Ni и Mo. Данные рентгенофазового анализа (РФА) показали, что основными фазами полученных покрытий являются оксиды молибдена MoO_3 , MoO_2 , $\text{Mo}_{18}\text{O}_{52}$, оксид железа (III) Fe_2O_3 , а также сложные оксиды FeMoO_4 , NiMoO_4 , CoMoO_4 , что согласуется с данными элементного анализа. На ИК спектрах оксидного покрытия обнаружены полосы поглощения при 1096 см^{-1} (Co–O) и 668 см^{-1} (Fe–OH). Полоса поглощения 428 см^{-1} на спектре оксидного покрытия, вероятно, соответствует группам MoO и CoO_6 при CoMoO_4 , а полоса 899 см^{-1} характерна для двойных концевых связей Mo=O.

Выводы. Таким образом на поверхности стали марки Ст3 с помощью метода нестационарного электролиза получены композиционные оксидные покрытия следующего фазового состава: MoO_3 , MoO_2 , $\text{Mo}_{18}\text{O}_{52}$, Fe_2O_3 , FeMoO_4 , NiMoO_4 , CoMoO_4 . Согласно литературным данным указанные оксиды обладают антимикробной активностью в отношении болезнетворных микроорганизмов. Поэтому предметом дальнейших исследований будет являться изучение антибактериальных свойств разработанных оксидных покрытий.

Басманов Д.В.¹, Митько Т.В.¹, Шакуров Р.И.¹, Беспятых Ю.А.¹

**СОЗДАНИЕ НОВЫХ МИКРОФЛЮИДНЫХ БИОСЕНСОРОВ
ДЛЯ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ДЕТЕКЦИИ
ПРОЦЕССА СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ**

(Научный руководитель – к.ф.-м.н. Конопский В.Н.²)

¹Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России

²Институт спектроскопии РАН

Москва, Российская Федерация

Введение. Широкое распространение лекарственно-устойчивых штаммов бактерий и вирусов вызывает необходимость их быстрого и селективного определения. Одним из перспективных путей решения этой проблемы является создание мультиплексных биосенсоров, способных одновременно регистрировать множество реакций на поверхности без предварительного присоединения метки. Наибольшее развитие получили биосенсоры на поверхностных плазмонах с двумерным пространственным разрешением. Однако область применения подобных биосенсоров ограничена из-за недостаточной чувствительности этого метода и необходимости использовать специальную золотую поверхность для проведения анализа. Более высокой чувствительностью и удобством использования обладает метод биосенсинга, основанный на возбуждении поверхностных волн в фотонных кристаллах (ФК), терминальным нанослоем которых является оксид кремния. Двумерное пространственное разрешение позволяет осадить в разных точках поверхности ФК множество различных лигандов, которые селективно связывают комплементарные к ним биомолекулы в исследуемом анализе.

Цель. Демонстрация одновременной независимой детекции процесса биохимических реакций в 384 точках с помощью биосенсора на поверхностных волнах

в одномерном фотонном кристалле с двумерным пространственным разрешением в реальном времени.

Материал и методы. Эксперименты проводились на одномерном ФК при помощи биосенсора на поверхностных волнах с двумерным пространственным разрешением в реальном времени. Поверхность ФК предварительно модифицировали следующим образом: последовательная отмывка водой и этанолом, затем обработка плазмой (Zepto Atto, Германия) и только после этого проводили последовательную термообработку в растворах (3-аминопропил)триэтоксисилана и глутарового альдегида. На модифицированную поверхность ФК споттером (M2 iTwo-300P, Германия) в виде двумерной матрицы наносили два типа антигенов: человеческий иммуноглобулин G (hIgG) и поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). Концентрация наносимых растворов: иммуноглобулина G (hIgG) – 0,05 мг/мл, антигена вируса гепатита В (HBsAg) – 0,15 мг/мл. Последующий анализ происходил непосредственно в биосенсоре: растворы кроличьих поликлональных антител к человеческому иммуноглобулину G (hIgG) концентрацией 75 мкг/мл и мышинных моноклональных антител HV-42 концентрацией 52 мкг/мл инжестрировались в кювету биосенсора над поверхностью фотонного кристалла и селективно связывались с пятнами антигенов.

Результаты. Продемонстрирована одновременная независимая детекция процесса биохимических реакций в 384 и 96 точках с помощью биосенсора на поверхностных волнах в одномерном ФК с двумерным пространственным разрешением в реальном времени. Для каждого антигена получена кривая сорбции антител и определена чувствительность метода.

Выводы. Показано, что метод мультиплексного биосенсинга на поверхностных волнах в одномерном ФК с двумерным пространственным разрешением в реальном времени может быть использован для регистрации процессов связывания антиген – антитело с достаточной чувствительностью. Продемонстрирована работа биосенсора с 96- и 384-точечными микрочипами. Предполагается использование разработанной методики для создания различных медицинских тест-систем, в том числе для типирования туберкулезной инфекции.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 20-75-10144.

Болгарчук О.О., Чеботарев С.В., Волов Д.А.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ И ГИДРООКСИДА НАТРИЯ
В ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ ВАРТОНОВА СТУДНЯ
ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ
ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ**

(Научные руководители – д.м.н., Калюжная Л.И., к.б.н. Чернов В.Е.)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Важнейшей задачей тканевой инженерии является создание трансплантатов на основе биосовместимого неиммуногенного каркаса с устойчивой структурой. Одним из наиболее перспективных материалов считается нативный внеклеточный матрикс (ВКМ), способный посредством сигнальных молекул сти-

мулировать миграцию, прикрепление и функционирование клеток. Доступным источником гомологичного биоматериала для получения внеклеточного матрикса является пуповина человека. Вартонов студень пуповины обладает колоссальным регенераторным потенциалом за счет присутствия в нем факторов роста и молекул клеточной адгезии. Соединительная ткань пуповины фенотипически схожа с эмбриональными тканями, у которых выявлена способность безрубцовому заживлению ран. ВКМ пуповины – основа для изготовления раневого покрытия.

Процедура децеллюляризации – важнейший этап получения внеклеточного матрикса. Она обеспечивает удаление клеток и генетического материала, благодаря чему продукт становится неиммуногенным.

Цель. Оценить эффективность децеллюляризации соединительной ткани пуповины человека растворами додецилсульфата натрия и гидроксида натрия. Выявить оптимальный метод получения внеклеточного матрикса и обосновать его преимущества.

Материал и методы. Для получения внеклеточного матрикса использовали пуповины человека, полученные в результате самопроизвольных родов от здоровых женщин, давших информированное согласие. После предварительной стерилизации 3 % раствором H_2O_2 , биоматериал препарировали: тупым способом удаляли кровеносные сосуды, Вартонов студень измельчали, пулировали и гомогенизировали. Децеллюляризацию проводили по двум протоколам.

Протокол 1: воздействие 0,05 % раствором додецилсульфата натрия (SDS) в течение 24 ч при комнатной температуре и шейкировании при 130 об/мин. Многократная промывка дистиллированной водой для удаления детергента и остаточных клеточных фрагментов.

Протокол 2: воздействие 0,01 М раствором NaOH в течение 4 ч при комнатной температуре и шейкировании при 130 об/мин. Нейтрализация 0,01N раствором HCl до достижения pH = 7,40.

Полученный материал обеих групп центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 минут и удаляли супернатант. Из каждой группы отбирали по 2 пробы преципитата для экстракции ДНК. Оставшийся материал подвергали лиофильной сушке и финальной стерилизации ультрафиолетом. Из образцов экстрагировали ДНК с использованием коммерческого набора реактивов. С помощью спектрофотометра производили количественную оценку остаточной ДНК. Качественную оценку производили методом электрофореза в агарозном геле.

Результаты. По результатам количественного анализа, среднее содержание ДНК в нативной пуповине составило 486,75 нг/мкл. Во внеклеточном матриксе, подвергнутом обработке раствором NaOH, среднее содержание ДНК значительно снизилось и составило 12,34 нг/мкл, а в биоматериале, обработанном раствором SDS, – 8,975 нг/мкл. Данные изменения оказались статистически значимыми ($p < 0,001$).

Качественный анализ показал полное отсутствие цельных молекул и крупных фрагментов ДНК после обработки раствором NaOH. Обработка SDS приводила к значительному снижению содержания генетического материала, но не обеспечивала его полное удаление.

Выводы. Оба протокола децеллюляризации эффективны, однако оптимальным и предпочтительным методом является использование раствора NaOH, по-

сколькo он позволяет более качественно удалить генетический материал, требует меньших временных затрат, а продукты нейтрализации NaOH физиологичны.

Гречаная Ю.С.^{1,3}, Едоменко Н.В.^{2,3}, Журенков К.Э.^{2,3}
БИОСОВМЕСТИМОСТЬ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ
С БИОМЕДИЦИНСКИМ КЛЕТОЧНЫМ ПРОДУКТОМ

(Научный руководитель – науч. сотр. Александрова О.И.)

¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Институт цитологии РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Для восстановления кожного покрова используются различные раневые покрытия (РП): пены, повязки, бинты, адгезивные плёнки, заменители кожи. Главные и необходимые их свойства – это защита от внешних микроорганизмов, воздухопроницаемость и стерильность. Также одним из перспективных направлений в заживлении ран является клеточная терапия, а именно создание биоинженерных конструкций (БИК) в качестве эквивалента кожи. При использовании БИК для репарации кожи актуальным остается вопрос выбора оптимального РП.

Цель. Оценить эффективность совместного использования БИК на основе коллагенового гидрогеля с 11 коммерческими раневыми покрытиями: Syspyr-derm®, Парапран®, Lomatuell®, Воскопран®, Metalline®, Granuflex®, ХитоПран®, HydroTac transparent®, Бранолинд Н®, Aquacel adhesive foam®, Aquacel Ag+®.

Материал и методы. Для приготовления БИК был использован коллаген «Коллаген I типа желирующий» (ИНЦ РАН), концентрированная (10х) среда 199 (Gibco, США) и стерильный 0.34N раствор NaOH (Sigma, США) и дермальные фибробласты (ДФ). Конечная концентрация коллагена в БИК составила 2 мг/мл, а концентрация клеток – 10^5 кл/мл. Биосовместимость БИК и РП изучали в двух сериях экспериментов в условиях *in vitro*. В первой серии экспериментов для оценки цитотоксического действия РП на ДФ в составе БИК использовали т.н. «кондиционированные» питательные среды, которые получали путем инкубирования в течение трех суток при 4 °С фрагментов РП в питательной среде DMEM/F12. Замену питательной среды на «кондиционированную» соответствующим РП производили через 48 часов после полимеризации гидрогеля. Во второй серии экспериментов исследовали воздействие РП на БИК с ДФ при их непосредственном контакте. Через 48 часов после полимеризации гидрогеля убирали питательную среду и помещали на поверхность БИК равные по площади фрагменты РП. Инкубацию БИК с «кондиционированными» питательными средами и фрагментами РП проводили при 37 °С в CO₂-инкубаторе в атмосфере 5 % CO₂. Срок инкубации – 3-е суток. Жизнеспособность клеток оценивали по их морфологии и метаболической активности с использованием фазово-контрастной микроскопии и МТТ-теста. Контролем служили БИК с ДФ, инкубированные в стандартных условиях.

Результаты. Результаты исследования показали, что исследуемые РП различаются по своему воздействию на БИК с ДФ. В первой серии экспериментов выявлено, что среды, «кондиционированные» Syspyr-derm®, Бранолинд Н® и Aquacel adhesive foam®, обладают выраженным цитотоксическим действием в отношении

ДФ в составе БИК на основе коллагенового гидрогеля. Небольшое цитотоксическое действие на ДФ внутри БИК оказывает также Aquacel Ag+®. Granuflex® и HydroTac transparent® сопоставимы с контролем, а Парапран®, Lomatuell®, Воскопран®, Metalline® обладают выраженным цитопротекторным действием. Во второй серии экспериментов плохую биосовместимость с БИК на основе коллагенового гидрогеля с ДФ проявили Syspyr-derm®, Бранолинд Н®, Aquacel adhesive foam®, Aquacel Ag+®, что может быть связано с дегидратирующим эффектом. Высокая биосовместимость была показана для Парапрана®, неплохую биосовместимость проявил Metalline®.

Выводы В ходе проведенного исследования было выявлено, что оптимальным РП при использовании БИК на основе коллагенового гидрогеля с ДФ является Парапран®. Анализ РП на биосовместимость с БИК может способствовать рациональному выбору раневого покрытия при лечении ран при совместном использовании раневых покрытий с биомедицинским клеточным продуктом.

Едоменко Н.В.^{1,3}, Гречаная Ю.С.^{2,3}, Журенков К.Э.^{1,3}
**БИОСОВМЕСТИМОСТЬ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ
С ДЕРМАЛЬНЫМИ ФИБРОБЛАСТАМИ IN VITRO**

(Научный руководитель – науч. сотр. Александрова О.И.)

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

³Институт цитологии РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Хронические раны остаются серьезной проблемой для системы здравоохранения. С ростом числа больных сахарным диабетом количество диабетических ран и язв, вероятно, увеличится. Наблюдается также рост ожогов и других ран, особенно у пожилых людей. На 2018 год в РФ зарегистрировано 12 млн травм, из них 241 тыс. – ожоги разного генеза. Острые раны часто возникают во время дерматологических процедур. Поэтому быстрое и эффективное ранозаживление является одной из актуальных проблем медицины. Во всем мире ведутся поиски новых методик лечения ран как физическими, так и биологическими методами, способствующими очищению ран от патогенной микрофлоры и стимуляции репаративной регенерации. Ведущая роль в этой области до настоящего времени принадлежит применению различных раневых покрытий (РП). РП должно обладать способностью поддерживать баланс влаги в ране, способствовать кислородному обмену, стимулировать факторы роста, предотвращать инфекцию, облегчать аутолитическую обработку и способствовать образованию грануляционной ткани. Выбор РП при лечении ран является актуальной проблемой и должен основываться как на особенностях физиологических механизмов возникновения раны, так и на биосовместимости.

Цель. Оценка воздействия раневых покрытий на культивируемые дермальные фибробласты человека.

Материал и методы. Объектом исследования явились 11 коммерческих РП: Syspyr-derm®, Парапран®, Lomatuell®, Воскопран®, Metalline®, Granuflex®, ХитоПран®, HydroTac transparent®, Бранолинд Н®, Aquacel adhesive foam®, Aquacel

Ag+®. В качестве тест-системы были использованы нормальные фибробласты дермы человека (ДФ). Для оценки влияния РП на ДФ человека использовали т.н. «кондиционированные» питательные среды, которые получали путем инкубирования фрагментов РП в питательной среде DMEM/F12 в течение трех суток при 4 °С. Замену питательной среды на «кондиционированную» соответствующим РП производили сразу после адгезии клеток или при достижении монослоя. Культивирование клеток проводили при 37 °С в CO₂-инкубаторе в атмосфере 5 % CO₂. Срок культивирования – 3 суток. Жизнеспособность клеток оценивали по их морфологии, метаболической активности и организации цитоскелета. Контролем служили ДФ, культивируемые в стандартных условиях.

Результаты. Результаты исследования показали, что исследуемые РП различаются по своему воздействию на культивируемые ДФ человека. Выявлено, что Syspyr-derm®, HydroTac transparent®, Бранолинд Н®, Aquacel adhesive foam®, Aquacel Ag+® обладают высокой цитотоксичностью по отношению к ДФ, Воскопран®, Granuflex® и ХитоПран® сопоставимы с контролем, а Парапран®, Lomatuell® и Metalline® обладают выраженным цитопротекторным действием.

Выводы. Исследования раневых покрытий на биосовместимость с клетками кожи может способствовать рациональному выбору раневого покрытия при лечении ран, в том числе при использовании в этих целях биомедицинских клеточных продуктов.

Забегина Л.М.^{1,2,3}, Никифорова Н.С.^{1,3}, Слюсаренко М.А.^{1,3,4}, Назарова И.В.^{1,3}

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ КЛИК ХИМИИ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ PSMA-СПЕЦИФИЧНЫХ ЭКЗОСОМ

(Научный руководитель – к.м.н. Малек А.В.)

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

³Онкосистема

⁴Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Экзосомы – мембранные частицы эндосомального происхождения, вовлеченные в развитие патологических процессов, содержащие белки цитоплазмы и мембранные белки, а также функционально активные рибонуклеиновые кислоты (мРНК, микроРНК, рРНК, тРНК и др.). Использование экзосомальной микроРНК возможно в качестве маркера для жидкостной биопсии. Однако циркулирующие в крови экзосомы отличаются сильной гетерогенностью, поэтому разработка методики для изоляции тканеспецифичной фракции экзосом из общей популяции позволит существенно повысить диагностический потенциал данного метода.

Цель. Разработать протокол для выделения PSMA-специфичной фракции экзосом с использованием подходов клик химии. Метод основан на азид-алконовом циклоприсоединении. Реакция проходит в физиологических условиях, что позволяет использовать данный подход при работе с экзосомами.

Материал и методы. Общая популяция экзосом была получена с применением колонок для эксклюзионной хроматографии. Для выделения PSMA-специфичной фракции использовали два способа: первый – использование анител (анти-

тела к PSMA с биотином и магнитные частицы со стрептавидином); второй – использование аптамеров. Аптамеры представляют собой короткие одноцепочечные олигонуклеотиды, способные с высокой аффинностью связываться со специфическими молекулами-мишенями. Аптамеры же синтезируются химическим путем, их модификация позволяет наделять аптамеры предпочтительными свойствами, что идеально подходит для использования аптамеров в качестве альтернативы антителам. В данном случае использовался PSMA аптамер с алкином и магнитные частицы с азидом. При азид-алкиновом циклоприсоединении образуется комплекс аптамер-магнитные частицы. Для получения максимального выхода реакции подбирали подходящие условия, изменяя следующие параметры: концентрация магнитных частиц, концентрация аптамера, температура, время протекания реакции, присутствие DMSO. Детекция осуществлялась с помощью метода DotBlot и проточной цитометрии.

Результаты. После серии экспериментов были подобраны оптимальные условия для реакции азид-алкинового циклоприсоединения: концентрация магнитных частиц – 1 мг/мл, концентрация аптамера – 100 пМоль, температура – 4 °С, время реакции – 15-16 часов, присутствие 50 % раствора DMSO. Но значения для некоторых из этих данных нуждаются в корректировке. Концентрация аптамера: лучший результат получен для значения 100 пМоль. Однако после измерения концентрации qDNA в образце до добавления магнитных частиц и после, пришли к выводу, что целесообразней использовать 50 пМоль в качестве рабочей концентрации, поскольку в супернатанте остается большое количество не связавшегося с частицами аптамера. При выделении экзосом можно использовать два способа. Первый: сперва инкубировать аптамер и магнитные частицы, после чего добавить полученный комплекс к экзосомам. Второй: сперва инкубировать экзосомы с аптамером, затем добавить магнитные частицы. Также перед добавлением к аптамеру магнитные частицы необходимо проинкубировать в блокирующем буфере для избежания неспецифического связывания.

Выводы. Разработка метода для выделения из плазмы крови тканеспецифичной фракции экзосом с последующей изоляцией и анализом экзосомальной микроРНК может стать новым перспективным и неинвазивным методом для дифференциальной диагностики различных злокачественных образований.

Земерова Т.П., Рубель М.С.

**РАЗРАБОТКА МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ
ДЛЯ ЭКСПРЕСС ДЕТЕКЦИИ ПАТОГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА
НА ОСНОВЕ БИНАРНЫХ ДЕЗОКСИРИБОЗИМНЫХ ЗОНДОВ**

(Научный руководитель – к.х.н., проф. Колпациков Д.М.)

Национальный исследовательский университет ИТМО

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Точное и селективное обнаружение специфических нуклеиновых кислот с помощью различных методов гибридизации ДНК играет большую роль в диагностике инфекционных заболеваний. Разработка сенсоров на основе бинарных дезоксирибозимных зондов является перспективным направлением в этой области, потому что эта технология позволяет повысить чувствительность

и селективность ДНК сенсоров – качества, которые являются недостатками однокомпонентных ДНК-зондов.

Цель. Оптимизация работы ДНК сенсоров для эффективной работы при комнатной температуре и разработка мультиплексной системы с использованием 2-3 флуорогенных субстратов в одном реакционном растворе с использованием синтетической одноцепочечной ДНК в качестве аналита.

Материал и методы. В основе используемой в работе тест-системы лежит дезоксирибозим 10-23. Дезоксирибозимы представляют собой каталитические молекулы ДНК, которые при связывании с целевыми РНК- или ДНК-молекулами (с помощью двух последовательностей ДНК) образуют дезоксирибозимный кор, который расщепляет флуорогенный субстрат (F-субстрат), что дает флуоресцентный сигнал. После инкубирования реакционной смеси определенное время (1 ч и 3 ч) в водяной бане при разных температурах (55, 37, 30, 23 °С) уровень флуоресценции образцов измеряли на флуориметре Тесап. Схема эксперимента заключается в том, что температура инкубации последовательно понижается с 55 до 23 °С и вместе с этим последовательно понижается число нуклеотидов в фрагментах дезоксирибозима, которые связываются с F-субстратом. Чувствительность работы ДНК сенсора определяется посредством измерения предела обнаружения аналита. В работе использовались F-субстраты с флуорофорами FAM, Cy5.5, Quasar. Реакция проводится в присутствии 150 mM KCl, 50 mM MgCl₂, 15 mM NaCl, 50 mM HEPES.

Результаты. Для начала было определено количественное соотношение двух рук дезоксирибозима (Dza и Dzb) для F-субстрата с флуорофором FAM, при котором получается максимально низкое соотношение флуоресценции раствора, не содержащим аналита, и фоновой флуоресценции F-субстрата. Предел чувствительности при данном соотношении Dza/Dzb составил приблизительно 50 pM для данного аналита. Затем были проведены эксперименты с понижением температуры инкубации реакционного раствора с различными комбинациями укороченных Dza и Dzb. В результате были найдены те комбинации укороченных в разной степени Dza и Dzb, с использованием которых расщепление F-субстрата проходит достаточно эффективно при всех температурах, в том числе и при комнатной (23 °С). Далее планируется определить пределы обнаружения для комбинаций, при которых реакция идет самым эффективным образом при каждой температуре. Такие же эксперименты планируется провести с F-субстратами, содержащими Cy5.5 и Quasar в качестве флуорофоров для разработки мультиплексной системы.

Выводы. В результате проведенных экспериментов было показано, что при правильном подборе длины последовательностей ДНК у сенсора возможна его работа с высокой эффективностью при комнатной температуре. Успешная разработка мультиплексной системы позволит детектировать несколько разных аналитов в одном реакционном растворе. Всё это даст возможность гораздо упростить и удешевить процедуру проведения диагностики инфекционных заболеваний в будущем.

Коваленко А.А.¹, Малкова А.М.²

УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АПТАМЕРОВ В ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКЕ

(Научные руководители – к.х.н. Губаль А.Р., д.б.н., проф. Шаройко В.В.)

¹Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет

²Медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Аптамеры (от лат. aptus – подходящий) – искусственные одноцепочечные молекулы ДНК и РНК (около 30-100 нт), которые образуют высокоорганизованные трехмерные структуры, способные связывать молекулярные мишени с высокой специфичностью и аффинностью. Технология SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment – систематическая эволюция лигандов путем экспоненциального обогащения) позволяет получать аптамеры к широкому спектру мишеней от неорганических ионов и малых органических молекул до белков, клеток и тканей. Такой широкий спектр мишеней, в совокупности с простотой синтеза, относительно низкой стоимостью технологии и другими ее достоинствами, привлекает большой интерес исследователей к использованию аптамеров в решении разнообразных задач терапии и диагностики.

Цель. Провести обзор и анализ литературы на предмет успехов и тенденций в развитии технологии аптамеров применительно к терапии и диагностике. Обобщить актуальные направления исследований, возможности технологии и ключевые проблемы.

Материал и методы. Обзор литературных источников за последние 10 лет.

Результаты. Применения аптамеров в биомедицине можно сгруппировать следующим образом: использование в качестве самостоятельных лекарственных агентов; применение для создания конъюгатов в целях адресной доставки препаратов или создания средств биоимеджинга; создание биосенсоров для диагностики и биомониторинга.

С 2000 г. ежегодное количество публикаций, связанных с аптамерами и их применением в медицине, выросло более чем на порядок. Несмотря на растущий интерес к технологии, на рынке имеется лишь один одобренный препарат на основе аптамера. Еще несколько аптамеров находятся на II или III стадиях клинических испытаний.

Ограничения, во-первых, связаны с несовершенством используемых протоколов SELEX. Развитие этой технологии, компьютеризация и автоматизация позволяют ускорить поиск новых аптамеров и повысить открываемость высокоаффинных и селективных последовательностей. Во-вторых, олигонуклеотидные цепочки подвержены деградации нуклеазами в биологических средах и быстрому выведению из организма почками. К тому же эффективность аптамеров, отобранных *in vitro*, не всегда сохраняется *in vivo*. Эти проблемы решаются посредством химической модификации: модификация оснований и сахаров; конъюгация концов аптамеров с малыми органическими молекулами, полимерами и наночастицами; инкапсуляция аптамеров – это не только позволяет повысить биостабильность и время циркуляции в организме, но и решать разнообразные задачи биомедицины.

Список мишеней аптамеров неуклонно расширяется. В литературе описаны примеры создания аптасенсоров для определения веществ в биологических жидкостях, патогенов и эмболических раковых клеток. Предложены разнообразные наноструктуры для адресной доставки препаратов, в которых аптамеры выступают и как карго, и как распознающие элементы. Появляются примеры использования проб на основе аптамеров для биоимеджинга *in vivo*.

Выводы. Развитие технологии аптамеров за последние 30 лет зарекомендовало ее как перспективный инструмент биомедицины, а также выявило проблемы, решение которых способствует развитию и внедрению аптамеров в терапию и диагностику.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-015-00498)

Корнилова Т.Ю.¹, Шохина А.П.¹, Семенов К.Н.³
**ВАРИАЦИОННЫЙ ПОДХОД К НАХОЖДЕНИЮ
УРАВНЕНИЙ ДВИЖЕНИЯ
ДЛЯ ДИСКРЕТНОЙ СИСТЕМЫ НАВЬЕ-СТОКСА**

(Научный руководитель – к.х.н., проф. Нерух Д.А.²)

¹Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова
Одесса, Украина

²Астонский университет
Бирмингем, Великобритания

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Одна из активно развивающихся областей вычислительной химии – построение унифицированных моделей жидких систем, описывающих систему на нескольких временных и пространственных масштабах одновременно: от атомистического, через мезоскопический до макроскопического уровня описания. Особую трудность здесь представляет получение уравнений движения системы, справедливых на всех масштабах. Например, уравнения движения Ньютона, описывающие классическую динамику атомов, фундаментально отличаются от уравнений Навье-Стокса для макроскопического описания жидкостей.

Цель. Проверка наличия сходимости значений необходимых и достаточных условий для обратной задачи динамики для дискретизированной системы уравнений Навье-Стокса, и, как следствие, возможность построения для неё лагранжиана.

Материал и методы. Мы предлагаем подход, основанный на вариационном получении уравнений движения исходя из заданного лагранжиана системы. Это классическая задача механики для системы точечных масс с голономными связями (в этот класс входят уравнения динамики классических атомов), однако уже не голономные связи (т.е. зависящие не только от координат атомов, но и от их скоростей) представляют определенную теоретическую трудность. До сих пор неизвестно, можно ли получить уравнения Навье-Стокса в таком подходе (через лагранжиан и его вариацию). В данной работе рассматривается возможность построения лагранжиана для системы макроскопических частиц SDPD (Smoothed dissipative

particle dynamics), которая представляет собой термодинамически согласованную дискретизированную версию гидродинамики Навье-Стокса, сходящуюся в пределе к непрерывным уравнениям Навье-Стокса и в то же время, учитывающая тепловые флуктуации. Для выполнения данной задачи была проведена проверка выполнения необходимых и достаточных условий для обратной задачи динамики – построения лагранжиана исходя из известных уравнений движения, так называемых условий Гельмгольца. Проверку полученных условий в пределе мы реализовали численно на базе пакета LAMMPS (Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator) – одной из самых известных программ для классической молекулярной динамики.

Результаты. В ходе работы была проведена проверка условий Гельмгольца для дискретизированной системы уравнений Навье-Стокса. Мы получили, что условия не выполняются для конечного числа частиц. Однако необходимо было проверить, выполняются ли они в пределе бесконечного числа частиц, когда уравнения SDPD переходят в уравнения Навье-Стокса. Основная идея исследования заключалась в том, что при наличии сходимости полученных значений на достаточно больших масштабах можно построить лагранжиан и получить уравнения движения. Было проведено большое количество экспериментов, подтверждающих это предположение. Для этого было проведено исследование в области молекулярной динамики. Были рассмотрены основные принципы работы пакета LAMMPS и отдельно подпакета SDPD, его особенности и проблемы, которые встретились при численной реализации.

Выводы. В результате проведённых экспериментов была обнаружена сходимость условий Гельмгольца для уравнений SDPD (Smoothed dissipative particle dynamics) в пределе бесконечного числа частичек, когда уравнения SDPD переходят в уравнения Навье-Стокса. Это может говорить про ошибку дискретизации и возможность построения лагранжиана для уравнений Навье-Стокса. Также такой результат говорит о возможности вариационного получения уравнений Навье-Стокса, что раньше было неизвестно.

Лавриненко А.К., Чернышев И.Ю., Андрусенко Е.В.
**МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАЗОВЫХ ДИАГРАММ
ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ**

(Научный руководитель – к.х.н., проф. Пидько Е.А.)

Национальный исследовательский университет ИТМО
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Глубокие эвтектические растворители (*DES*) нашли широкое применение. В частности, в области биомедицины *DES* применяются для доставки лекарственных средств, синтеза биоразлагаемых полиэстеров с антибактериальной активностью и стабилизации биомолекул. *DES* являются новым классом экологически безопасных растворителей, которые состоят из двух или более компонентов, способных к образованию водородных связей (*HB*). Чаще всего один из компонентов представляет собой ионное соединение, а второй является донором *HB*. Образование множественных *HB* приводит к значительному понижению температуры плавления системы. Несмотря на высокий интерес к изучению и предсказанию свойств *DES*, создание новых эвтектических систем до сих пор основывается

на методе эмпирического подбора. Перспективной альтернативой экспериментальному методу является предсказание точки эвтектики *DES* с помощью теоретического моделирования. К сожалению, существующие методы показывают низкую предсказательную способность по отношению к *DES*.

Цель. Создание универсального метода предсказательного моделирования *DES*.

Материал и методы. Были выбраны 30 *DES* с известной экспериментальной точкой эвтектики. Структуры исходных веществ (6 ионных компонентов и 18 доноров *HB*) были оптимизированы с использованием программного обеспечения Gaussian 09 с использованием уровня теории B3LYP/6-31++G(d,p). COSMO-файлы были получены с помощью программного обеспечения TURBOMOLE с параметризацией BP-TZVP. Для каждой из 30 систем были рассчитаны фазовые диаграммы и точка эвтектики с использованием модели COSMO-RS в программном пакете COSMOtherm.

Результаты. Для ионных компонентов были выбраны две модели расчета COSMO-файла: 1) модель “A+B”, где ионный компонент был оптимизирован в виде двух отдельных ионов и 2) модель “AB”, где ионный компонент был представлен в виде ионной пары. В случае модели “A+B” точку эвтектики удалось найти для 18 систем из 30 протестированных. Средняя погрешность полученных результатов, в сравнении с экспериментальными данными, составила 20 %. Наибольшая погрешность наблюдалась для систем, содержащих в качестве донора *HB* многоатомные спирты и сахара, для систем, содержащих в качестве донора *HB* карбоновые кислоты, точка эвтектики была найдена лишь в 50 % случаев. Модель “AB” оказалась менее пригодной для предсказаний, точка эвтектики была найдена в 12 случаев из 30 протестированных систем.

Анализ уравнения, используемого для предсказания фазовых диаграмм в COSMO-RS, показал, что ошибка возникает в результате расчета химических потенциалов (μ) компонентов *DES*. Уравнение для расчета μ включает несколько эмпирических коэффициентов, которые с трудом могут описать взаимодействия множественных *HB*. Для увеличения предсказательной способности модели COSMO-RS в отношении *DES* мы планируем модифицировать зависимость μ от σ -потенциалов, рассчитанных в COSMO-файлах исходных компонентов. Коэффициенты в уравнении будут модифицированы с использованием моделей машинного обучения – генетических алгоритмов. В качестве сравнения будут использованы экспериментальные данные для 200 *DES*, собранные из опубликованных источников.

Выводы. Были определены границы применимости модели COSMO-RS для предсказания фазовых диаграмм *DES*. Модель COSMO-RS некорректно описывает химический потенциал в случае образования множественных *HB*. Универсальный метод предсказательного моделирования *DES*, применимый в будущем для создания новых эвтектических систем и разработки биоматериалов, будет разработан путем оптимизации коэффициентов в уравнении зависимости μ от σ -потенциалов исходных веществ с применением генетических алгоритмов.

Лёзов Д.В., Кондратенко Ю.А., Игнатъев И.С.
**ПРОИЗВОДНЫЕ 1-ГЕРМАТРАНОЛ-ГИДРАТА
С АМИНОКИСЛОТАМИ (ГЛИЦИН, L-ВАЛИН, В-АЛАНИН)
КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА
ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА**

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Кочина Т.А.)

Институт химии силикатов им. И. В. Гребенщикова РАН

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Открытие в 1960-х гг. специфической биологической активности германийорганических соединений инициировало широкие исследования в этой области и поиск новых путей синтеза уже известных и новых соединений гипервалентного германия. Наиболее яркими представителями соединений гипервалентного германия являются герматраны – внутриккомплексные трициклические германиевые эфиры триэтаноламина с общей формулой $XGe(OCH_2CH_2)_3N$ и имеющие донорно-акцепторную связь $N \rightarrow Ge$.

Среди биологических свойств соединений германия можно отметить способность обеспечивать перенос кислорода в тканях организма, повышать его иммунный статус, проявлять противоопухолевую активность.

А.Д. Исаев с сотруд. запатентовали новый способ получения солей германия путем взаимодействия GeO_2 с аминокислотами и карбоновыми кислотами в воде. Такие соединения стабильны в твердом и жидком виде, обладают высокой биологической активностью.

Цель. Получение и характеристика новых перспективных аналогов 1-герматранол-гидрата с аминокислотами (глицин, L-валин, β -аланин). Для получения целевых соединений в работе были использованы два подхода, основанные на: непосредственном взаимодействии предварительно синтезированного 1-герматранол-гидрата с аминокислотами в водном растворе при температуре реакционной смеси $90^\circ C$ и взаимодействии оксида германия с аминокислотами с образованием солей германия, которые, далее взаимодействуя с триэтаноламином, образуют производные 1-герматранол-гидрата с общей формулой $NH_2-CHR-COO-Ge(OCH_2CH_2)_3N$ в тех же условиях.

Материал и методы. Элементный анализ на азот, углерод и водород был выполнен на элементном анализаторе Euro EA3028-НТ методом сжигания образца в токе кислорода. Инфракрасные спектры в области $4000-500\text{ см}^{-1}$ для образцов в виде таблеток с бромидом калия были записаны на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 8700. Спектры ЯМР 1H , ^{13}C были сняты в растворах D_2O на спектрометре Bruker Avance III [$400.13\text{ (}^1H\text{)}, 100.613\text{ МГц (}^{13}C\text{)}$].

Результаты. Продукты взаимодействия 1-герматранол-гидрата с аминокислотами (глицин, L-валин, β -аланин): герматранил глицинат, аланинат и валинат общей формулы $NH_2-CHR-COO-Ge(OCH_2CH_2)_3N$, где $R=H, CH_3, CH(CH_3)_2$, были синтезированы и охарактеризованы методами ИК, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

Равновесные структуры этих соединений определены DFT методом ($\omega B97X-D/ aug-cc-pVDZ$). Для герматранил глицината были обнаружены три равновесные структуры. Наиболее стабильным оказался конформер со связями C-N и C=O в *цис*-

положении («удаленная» структура). Во втором конформере они находятся в *транс*-положении («замкнутая» структура), что позволяет группе NH₂ образовывать дополнительную (к трансаннулярному взаимодействию) связь Ge...N. Аналогичные конформеры со слабыми (более 4,5 Å) и сильными (2.36-2.51 Å) межмолекулярными взаимодействиями Ge...NH₂ были обнаружены как наиболее стабильные для всех трех соединений. Данные ИК спектроскопии подтверждают наличие двух изомеров для каждого соединения.

Выводы. Таким образом, синтезированы и идентифицированы новые представители герматранов – 1-аминоацилосигерматраны. Показано, что целевые соединения могут быть получены с использованием двух независимых подходов. С использованием DFT метода (ωB97X-D/ aug-cc-pVDZ) показано, что для продуктов взаимодействия наиболее вероятны две конформации – «удаленная» (со связями C-N и C=O в *цис*-положении) и «замкнутая» (со связями C-N и C=O в *транс*-положении). Следует ожидать, что благодаря содержанию анионов аминокислот биологическая активность новых соединений будет превышать активность исходного 1-герматранол-гидрата.

Лутцев М.Д.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФУЛЛЕРЕНОЛА C₆₀(OH)₂₄ И ЕГО СПОСОБНОСТИ СВЯЗЫВАТЬ NO-РАДИКАЛЫ

(Научные руководители – д.х.н., проф. Семёнов К.Н., д.б.н., проф. Шаройко В.В.)

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

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Фуллерен является важным объектом исследований в области нанотехнологий. Он обладает рядом уникальных свойств: липофильность, электронодефицитность, антиоксидантная активность, высокая сорбционная ёмкость и др. Введение в молекулу фуллерена гидрофильных функциональных групп позволяет решить проблему совместимости фуллерена с водой и водными растворами. Одной из модификаций фуллерена является фуллеренол C₆₀(OH)₂₄. Возможность широкого использования данного соединения в промышленности и медицине диктует необходимость изучения его химических и биологических свойств.

Цель. Исследовать восстановительную активность фуллеренола C₆₀(OH)₂₄ и его способности связывать NO-радикалы.

Материал и методы. Для определения степени связывания NO-радикалов использовали реакцию Грисса-Илосвая. Нитропруссид натрия при физиологическом значении pH является донором NO-радикалов, взаимодействие которых с кислородом приводит к образованию NO₂⁻. Образовавшиеся в результате реакции нитрит-анионы детектируются с помощью реактива Грисса (наблюдается розово-фиолетовое окрашивание раствора). Для проведения эксперимента реакционную смесь, содержащую 1 мл нитропрussa натрия (C=15 μM) и 0,5 мл водного раствора фуллеренола (C=10-200 μM), инкубировали 150 минут в шейкере-термостате при 100 °C. Затем к 0,25 мл полученного раствора добавляли 0,5 мл PBS (натрий-фосфатный буфер pH=7,4) и 0,5 мл 0,1 % раствора реактива Грисса (Смесь 0,1 кг

1-нафтиламина, 1 кг сульфаниловой кислоты и 8,9 кг винной кислоты.) в 20 % уксусной кислоте. Полученную смесь инкубировали 30 мин при комнатной температуре. Образовавшееся диазосоединение детектировали спектрофотометрическим методом при $\lambda=540$ нм. В качестве положительного контроля использовался азид натрия тех же концентраций.

Восстановительную силу оценивали по способности фуллеренола восстанавливать Fe^{+3} до Fe^{+2} . Реакционную смесь, содержащую в равных объемах (0,5 мл) 0,1 % гексоцианоферрата (III) калия, фосфатный буфер (рН=6,6) и водные растворы фуллеренола с различной концентрацией (С=500-1100 μM), инкубировали на водяной бане при 50 °С в течение 20 мин. Затем в реакционную смесь добавляли 0,5 мл трихлоруксусной кислоты для прекращения реакции. Далее к 1 мл полученного раствора добавляли 1 мл калий-фосфатного буфера (рН=6,6) и 100 мкл FeCl_3 (С=0,1 %). Полученную смесь оставляли при комнатной температуре на 10 мин. Образовавшееся комплексное соединение детектировалось спектрофотометрически при $\lambda=700$ нм. В качестве положительного контроля использовалась аскорбиновая кислота тех же концентраций.

Результаты. Фуллеренол связывает NO-радикал. По сравнению с контролем оптическая плотность раствора, содержащего 200 μM фуллеренола, оказалась меньше на 0,12 (0,36 против 0,24). Данный эффект является дозозависимым. По сравнению с азидом натрия фуллеренол захватывает NO менее эффективно, разница в оптической плотности между контролем и раствором, содержащим 200 μM азид натрия, составила 0,28 (0,38 против 0,1). Фуллеренол проявляет свойства восстановителя. При этом восстановительная активность фуллеренола носит дозозависимый характер. Разница между оптической плотностью контроля и раствора, содержащего 1300 μM фуллеренола, составила 0,19 (0,01 против 0,2). Восстановительная сила фуллеренола меньше, чем аскорбиновой кислоты, для неё данная разница составила 0,66 (0,01 против 0,67).

Выводы. Фуллеренол проявляет свойства восстановителя, при этом данные свойства выражены меньше, чем у аскорбиновой кислоты. Фуллеренол способен связывать NO-радикал, при этом данные свойства выражены меньше, чем у азид натрия.

Малкова А.М., Агеев С.В., Юрьев Г.О., Семенов К.Н.
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ
C₆₀(ОН)₂₄ И C₆₀-L-АРГИНИНА ПО ИХ ВЛИЯНИЮ
НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМО-КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА**

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Шаройко В.В.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Фуллерены представляют собой одну из аллотропных модификаций углерода. В настоящее время активно изучаются ковалентно модифицированные водорастворимые формы фуллерена как прототипы антиретровирусных препаратов, контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии, адресной доставки лекарств, фотодинамической и противоопухолевой терапии. Однако данные

о гемосовместимости водорастворимых форм фуллерена в научной литературе представлены недостаточно. В частности, остаётся малоизученным вопрос об их влиянии на систему гемостаза.

Цель. Оценить влияние $C_{60}(\text{OH})_{24}$ и C_{60} -L-аргинина на показатели плазмо-коагуляционного звена гемостаза.

Материал и методы. Влияние $C_{60}(\text{OH})_{24}$ и C_{60} -L-аргинин на плазмо-коагуляционный гемостаз оценивали при добавлении веществ в нормальную плазму в тестах АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время) и ТВ (тромбиновое время). Использовали наборы реагентов для определения АПТВ, ПВ и ТВ («АПТВ-ТЕСТ», «ТЕХПЛАСТИН-ТЕСТ» и ТРОМБО-ТЕСТ», «Технология-Стандарт», Россия). Измерения проводили на коагулометре АПГ2-02-П (ЭКМО, Россия). Для исследования использовали коммерческую нормальную плазму («Технология-Стандарт», Россия). Провели 5 измерений.

В ходе исследования смешивали растворы веществ при конечной концентрации 10, 50, 75 и 100 μM и плазму в соотношении 1:1, инкубировали при 37 °С в течение 60 сек. и в соответствии с протоколом исследования определяли время свёртывания на анализаторе в тестах АПТВ, ПВ и ТВ. Проект выполнен при поддержке грантов (контракт № 19-015-00469 А, № 19-016-00003 А).

Результаты. $C_{60}(\text{OH})_{24}$ и C_{60} -L-аргинин статистически значимо по сравнению с контролем увеличивают АПТВ при всех исследуемых концентрациях. Статистически значимое увеличение протромбинового времени отмечается также при всех исследуемых концентрациях C_{60} -L-аргинина. $C_{60}(\text{OH})_{24}$ увеличивает протромбиновое время в диапазоне концентраций 75-100 μM . $C_{60}(\text{OH})_{24}$ статистически значимо увеличивает тромбиновое время при концентрациях 50-100 μM . C_{60} -L-аргинин в исследуемых концентрациях не оказывает влияния на тромбиновое время.

Выводы. Вещества $C_{60}(\text{OH})_{24}$ и C_{60} -L-аргинин обладают антикоагулянтными свойствами, наиболее выраженными у $C_{60}(\text{OH})_{24}$.

Никитина А.П.¹, Иванова Д.А.^{1,2}

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ C_{70} -L-ТРЕОНИНА НА АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ТРОМБОЦИТОВ

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Семенов К.Н.)

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Среди известных производных легких фуллеренов, одним из наиболее стабильных и реакционноспособных веществ, обладающих биологической активностью, является производное фуллерена C_{70} с аминокислотой L-треонин. Изучение различных свойств C_{70} -L-треонина, а также его способности влиять на свойства клеток и постклеточных структур организма имеет огромное значение для расширения возможностей применения данного вещества в медицине.

Цель. Оценить влияние вещества на агрегационные свойства тромбоцитов, используя в качестве индуктора агрегации аденозиндифосфат (АДФ).

Материал и методы. Исследование проводилось при помощи анализатора агрегации тромбоцитов «SOLAR» AP 2110, методом оптической агрегометрии. В процессе исследования использовали кровь здоровых доноров в возрасте от 20 до 30 лет (n=5), вещество C70-L-треонин в различных концентрациях и индуктор агрегации (АДФ). Для калибровки агрегометра использовали обеднённую тромбоцитами плазму крови, а для измерения степени агрегации – богатую тромбоцитами плазму. После калибровки шкалы оптической плотности агрегометра производили контрольное измерение степени агрегации тромбоцитов с добавлением индуктора (АДФ), без добавления исследуемого вещества. Результаты контрольного измерения сравнивали с последующими результатами с использованием различных концентраций вещества. Было исследовано влияние шести концентраций C70-L-треонина: 10 мкМ/л, 25 мкМ/л, 50 мкМ/л, 75 мкМ/л, 100 мкМ/л, 200 мкМ/л. После термостатирования проводили измерение степени агрегации в течение 6-8 минут на каждую исследуемую концентрацию. После измерений полученные данные были визуализированы при помощи агрегатограммы и статистически обработаны.

Результаты. В ходе исследования были получены значения степени агрегации для каждой из концентраций. Среднее значение степени агрегации в процентах, полученное при наименьших концентрациях C70-L-треонина, практически не отличалось от результата контрольного измерения, тогда как при более высоких концентрациях наблюдается снижение агрегационной активности.

Выводы. Согласно полученным данным, прослеживается закономерное уменьшение степени агрегации при увеличении концентрации C70-L-треонина. Измерения позволяют сделать вывод о наличии зависимости между этими двумя показателями, а значит C70-L-треонин имеет выраженную антиагрегантную активность.

Никифорова Н.С.¹, Назарова И. В.¹, Забегина Л.М.¹

БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ И МАГНИТНЫХ ЧАСТИЦ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАНОВЕЗИКУЛ В ПЛАЗМЕ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

(Научные руководители – к.м.н. Малек А.В.¹, д.б.н., проф. Шаройко В.В.²)

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Недавние исследования показали, что коммуникации между опухолевыми и здоровыми клетками могут способствовать прогрессии заболевания и метастазированию. Обширный термин «внеклеточные нановезикулы» (ВНВ) описывает липидные бислойные везикулы, которые секретируются во внеклеточное пространство и участвуют в межклеточном переносе биоактивных молекул (белки, РНК, микроРНК и др.). Доказано, что CD63-положительные ВНВ участвуют во взаимодействии между стромальными и опухолевыми клетками, а их концентрация повышена в плазме пациентов с колоректальным раком (КРР).

Цель. Разработать технологию выделения CD63(+)-ВНВ с помощью CD63-специфичных ДНК-аптамеров, фиксированных на поверхности супер-парамагнитных частиц (СПМЧ). С помощью разработанной технологии оценить концентрацию CD63(+)-ВНВ в плазме здоровых доноров и пациентов с КРР.

Материал и методы. Биологической материал был получен от доноров и пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ и ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава РФ. Венозная кровь собиралась в вакутейнеры с ЭДТА, плазма отделялась в течение 10 минут после забора крови. Плазму разводили 1:1 в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) и последовательно центрифугировали 300g – 10', 2000g – 10' и 10000g – 10' для осаждения клеточного детрита и крупных мембранных везикул. ВНВ выделяли из супернатанта путем ультрацентрифугирования. CD63-специфичные аптамеры, CD63-Атп (ООО «Синтол») фиксировали к поверхности СПМЧ (ООО «Силекс») с помощью связи биотин-стрептавидин. Для обеспечения специфичности взаимодействия CD63-Атп с белком CD63 на поверхности ВНВ, биосенсоры СПМЧ-CD63-Атп обрабатывали раствором альбумина. ВНВ окрашивали флуоресцентным красителем CM-Dil в течение 20 мин при 37 °С. Подготовленные биосенсоры СПМЧ-CD63-Атп и окрашенные ВНВ инкубировали в течение ночи при 4 °С. Эффективность связывания CD63(+)-ВНВ анализировали с помощью проточной цитометрии CytoFLEX. Полученные значения, отражающие концентрацию CD63(+)-ВНВ в плазме, усредняли для клинических групп (здоровые n=10 и пациенты n=10), сравнивали усредненные значения, статистическую значимость наблюдаемой разницы оценивали методом Манна–Уитни.

Результаты. Подобраны оптимальные условия технологических параметров каждого этапа выделения CD63(+)-ВНВ с помощью биосенсора СПМЧ-CD63-Атп (время инкубаций, температура, соотношения компонентов). Разработанная технология опробована на образцах ВНВ здоровых доноров и пациентов с КРР. Проведена оценка концентраций CD63(+)-ВНВ: в плазме пациентов с КРР (n=10) зафиксировано повышение концентрации CD63(+)-ВНВ по сравнению с CD63(+)-ВНВ в плазме здоровых доноров (n=10), что подтверждает эффективность и работоспособность новой технологии по выделению CD63(+)-ВНВ. Данный метод позволяет количественно оценить содержание CD63(+)-ВНВ в общей популяции ВНВ и открывает возможности для адаптации технологии в клинической диагностике и мониторинга лечения. Оптимизация состава биосенсора позволит расширить область применения. Например, замена аптамера CD63 на аптамер, специфичный к белку CD30 (TNFRSF8), позволит оценить количественное соотношение содержания CD30(+)-ВНВ в образцах плазмы пациентов с Ходжкинской лимфомой по отношению к образцам доноров.

Выводы. Разработана новая технология выделения специфических популяций ВНВ с помощью биосенсора, которая позволяет количественно определять их концентрацию в крови пациентов с КРР. Планируется дальнейшая оптимизация биосенсора для расширения применения в клиническо-диагностической практике онкологических заболеваний.

Остроушко В.А.¹, Лапишихина Е.А.²

УПРУГОСТЬ И ГИПЕРУПРУГОСТЬ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Муслов С.А.)

¹Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова

²ГБУ здравоохранения «Городская клиническая больница № 40» ДЗ
Москва, Российская Федерация

Введение. Разработка совершенных конструкций имплантатов и искусственных сфинктеров, применяемых для лечения пациентов с недержанием мочи, вопросы коррекции пролапса тазовых органов и иные урологические/гинекологические проблемы требуют соответствующих знаний, касающихся механических свойств урогенитальных тканей. Кроме того, оценка эластичности может служить весьма информативным диагностическим показателем состояния тканей в норме и при патологии, а характеристики деформационных свойств тканей могут быть полезны при реконструктивных вмешательствах и разработке эндопротезов.

Цель работы. В данном сообщении выполнен обзор механических свойств тканей элементов мочевыводящей системы: фиброзной капсулы и паренхимы почки, мочеточника, мочевого пузыря, уретры и репродуктивных органов: простаты, груди, матки, влагалища, яичников, пуповины и других человека и животных в норме и при патологии.

Материал и методы. Применяли систему компьютерной алгебры MATHECAD, для оцифровки графиков – программу GetData Graph Digitizer, методы механики нелинейно деформируемых тел.

Результаты. В результате определены аналитические зависимости $\sigma = \sigma(\epsilon)$ и $E = E(\epsilon)$, где $E(\epsilon)$ – дифференциальный модуль Юнга тканей. Рассчитаны минимальные, максимальные и средние значения $E(\epsilon)$, коэффициенты упругой анизотропии, а также коэффициенты Муни–Ривлина соответствующих гиперупругих моделей.

Выводы. Пассивные биомеханические свойства урогенитальных тканей являются упруговязкими, а модуль Юнга – дифференциальным и инкрементальным (увеличивающимся при деформировании). Зависимости механическое напряжение–деформация тканей могут быть описаны экспоненциальной функцией $\sigma = \alpha(\exp(\beta\epsilon) - 1)$, а модуль Юнга – $E = \alpha\beta\exp(\beta\epsilon)$, где α и β – численные параметры, определяемые для каждого типа ткани в отдельности. Диапазон значений упругих свойств (модуля Юнга) урогенитальных тканей весьма широк – от 18 ± 7 кПа (жировая ткань молочной железы) и 36 ± 9 кПа (ДГПЖ) до $5,58 \pm 0,10$ МПа (мочеточник в продольном направлении) и $9,01 \pm 0,13$ МПа (фиброзная капсула почки), что, очевидно, связано со значительными различиями в морфологии тканей и их функциональным назначением. Максимальная гиперупругая деформация (до разрушения) – 250 % (стенка мочевого пузыря). При этом константы гиперупругих моделей Муни–Ривлина C_{10} и C_{01} изменяются от (0,094; -0,123) МПа (паренхима почки) до (11,377; -12,854) МПа (фиброзная капсула). Разброс значений параметров механических свойств тканей и органов, по данным различных авторов, обусловлена их нелинейностью, а вариабельность – неодинаковыми условиями экспериментов. Упругие характеристики могут служить прогностическим фактором для состояния урогенитальных тканей в норме и при патологии, например, жесткость тканей

предстательной железы зависит от ее статуса – наличия гиперплазии и процента рака в исследованных образцах ($p < 0,01$), эластичность вагинальной ткани – от наличия и стадии пролапса тазовых органов ($p < 0,0001$), а жесткость белочной оболочки – от эректильной твердости по шкале EHS ($p < 0,0001$). Коэффициенты гиперупругих моделей Муни–Ривлина C_{10} и C_{01} могут быть полезны при математическом моделировании напряженно-деформированного состояния тканей органов уrogenитальной зоны, а характеристики деформационных свойств тканей – при реконструктивных вмешательствах и разработке эндопротезов (стентирования уретры, лечения сфинктерного аппарата мочевыводящей системы, пролапса тазовых органов, эректильной дисфункции и др.).

Почкаева Е.И.¹, Мещеряков А.А.^{2,3}, Агеев С.В.^{2,3}
**АДДУКТ ФУЛЛЕРЕНА C_{60} С L-АРГИНИНОМ:
ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Шаройко В.В.)

¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

³Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время водорастворимые аддукты фуллеренов находят свое применение в биомедицине благодаря уникальной структуре и физико-химическими свойствам. Анализ литературы показал, что водорастворимые аддукты фуллеренов обладают широким спектром биологической активности и проявляют фотодинамическую, антибактериальную, про- и антиоксидантную активность и могут найти свое применение в качестве скаффолда для синтеза противоопухолевых, нейропротекторных, противовирусных препаратов. В частности, наибольший интерес представляют водорастворимые аддукты фуллеренов с аминокислотами, а именно с аминокислотой L-аргинин, которая играет важную роль в регуляции иммунных и метаболических процессов в организме, а также снижает кровяное давление и тромбообразование.

Цель. Изучить физико-химические свойства и биологическую активность водорастворимого аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином с целью его дальнейшего использования в биомедицине.

Материал и методы. Изучение концентрационной зависимости вязкости (η) водных растворов аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином экспериментально проводили с помощью микровязкозиметра Anton Paar LOVIS 2000 M в интервале температур $T=278,15-313,15$ К и в диапазоне концентраций $C=0,25-40$ г·дм⁻³, а изучение концентрационной зависимости электрофоретической подвижности и размеров ассоциатов аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином проводили на анализаторе размера частиц Malvern Zetasizer 3000. Для изучения биологической активности аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином в тестах АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме использовали кровь человека, стабилизированную цитратом натрия. Изучение связывания аддукта с ЧСА проводили

путем регистрации спектров эмиссии на спектрофлуориметре BioRad xMark в диапазоне длин волн 310-450 нм при длине волны возбуждения 290 нм. Для определения антирадикальной активности аддукта получали кинетическую кривую восстановления ДФПГ исследуемым веществом путем регистрации оптической плотности на спектрофотометре при длине волны 515 нм. В качестве референсного антиоксиданта использовали аскорбат натрия.

Результаты. Исследование свойств водных растворов аддукта фуллерена C₆₀ с L-аргинином показало, что аддукт склонен к агрегации и в зависимости от концентрации раствора образует ассоциаты первого ($\delta I=50-70$ нм), второго ($\delta II=200-300$ нм) и третьего ($\delta III=5-6$ мкм) типов. Полученные расчетные значения ζ -потенциалов свидетельствуют об электрокинетической стабильности его водных растворов. Установлено, что аддукт при концентрации 100 мкМ обладает слабой агрегационной активностью и ингибирует адгезию тромбоцитов к коллагену. Также были получены спектры эмиссии растворов человеческого сывороточного альбумина в зависимости от концентрации аддукта. Установлено, что наблюдаемые спектры соответствуют флуоресценции остатков триптофана человеческого сывороточного альбумина. Кроме этого, были рассчитаны значения констант тушения и связывания аддукта с человеческим сывороточным альбумином при разных температурах. Данные по изучению антирадикальной активности аддукта показали, что рассчитанное значение антиоксидантной эффективности аддукта ($2,39 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) сопоставимо по эффективности с пространственно экранированными фенолами (ионол).

Выводы. Таким образом, результаты проведенных исследований говорят о перспективах использования аддукта фуллерена C₆₀ с L-аргинином в биомедицинских целях.

Пугаев Э.М.

ОСОБЕННОСТИ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

(Научные руководители – к.м.н. Метленко П.А., мл. науч. сотр. Кондратенко А.А.)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Замещение дефектов длинных костей конечностей является актуальной проблемой травматологии и ортопедии. В современной научной литературе широко обсуждаются вопросы применения различных биоразлагаемых и биосовместимых полимеров, способствующих восстановлению дефектов костей в экспериментальных исследованиях на крысах. Отработка алгоритма формирования костного дефекта и возможные варианты его фиксации стали причиной планирования настоящего экспериментального исследования.

Цель. Определение модели костно-травматического дефекта бедренной кости крысы и его фиксация в эксперименте.

Материал и методы. Исследование проводили на лабораторных крысах линии Wistar (n=12) 3-4-месячного возраста, массой 380 ± 25 г. В первую группу вошли 8 крыс, которым выполняли оперативное вмешательство по созданию

критического дефекта с применением штифта из биорезорбируемого материала (полилактида), костнопластического материала (хитозан) и аутогенного костного мозга. Контрольную группу составили 4 крысы, которым также воспроизводился критический дефект, однако в данной группе вышеперечисленные материалы применены не были. Оперативные вмешательства выполняли под общей анестезией (залетил 50 мл/кг).

Согласно проведенному анализу научной литературы размер наносимого дефекта составил не менее 4 мм. Техника создания критического дефекта бедренных костей крыс исследуемой группы состояла в следующем. В боковом положении животного выполнен продольный разрез кожи в проекции бедренной кости между латеральной широкой мышцей бедра и подколенным сухожилием. После освобождения бедренной кости от мышц выполняли поперечный распил диафиза металлической фрезой на $\frac{1}{2}$ диаметра кости длиной 5 мм, тем самым обнажая костномозговой канал. Далее стоматологическим буром с фрезой диаметром 3 мм расверливалось отверстие через большой вертел бедренной кости до костномозгового канала, в который помещался штифт из биорезорбируемого материала (полилактид) для обеспечения механической стабильности. Дефект костной ткани восполняли губкой из хитозана комплементарного размера, смоченной клеточной суспензией аутогенного костного мозга, далее дефект сверху оборачивался нетканым материалом из полилактида, который фиксировался на костинитями 5/0. Рана послойно зашивалась.

После завершения операций в целях профилактики инфекционных осложнений во всех группах внутримышечно вводился цефтриаксон 10 мг/кг. В интраоперационном и послеоперационном периодах в обеих группах осложнений не было.

Результаты оценивали через 30 суток после оперативного вмешательства с помощью рентгенологического исследования бедренной кости.

Результаты. По прошествии 30 суток у первой группы (8 крыс) оперированная конечность функционировала нормально, животные опирались на данную конечность, хромота отсутствовала, что говорит о надёжной фиксации дефекта и механической стабильности. В контрольной группе (4 крысы) животные старались не опираться на оперированную конечность, имелась хромота.

Результаты рентгенологических исследований показали следующее: в исследуемой группе миграции штифта из полилактида и увеличения дефекта не произошло, появились предпосылки к регенерации костной ткани. В контрольной группе критически дефект бедренной кости перешёл в закрытый перелом (наблюдалась линия перелома).

Выводы. Оптимальным экспериментальным размером критического дефекта бедренной кости крысы считали дефект более 4 мм. Применение полилактидного штифта на модели крысы с критическим дефектом полностью оправдывает себя, так как обеспечивает механическую стабильность и также создает условия для заживления перелома.

Фахардо А.Ф.¹, Прилепский А.Ю.¹, Макаров В.Е.², Агадженян Н.А.¹
ГЕПАРИНИЗИРОВАННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА:
ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ КОНТРАСТА ДЛЯ МРТ,
ТОКСИЧНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА

(Научный руководитель – д.м.н. Штиль А.А.)

¹Национальный исследовательский университет ИТМО

²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий

им. акад. А.М. Гранова

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Для визуализации патологических состояний зачастую применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием контраста. Наиболее часто в клинической практике используются контрастные средства на основе соединений гадолиния, однако они обладают нефротоксическим действием, что делает актуальной разработку более безопасных контрастных агентов.

Цель. Исследование эффективности гепаринизированных наночастиц оксида железа (Геп-НЧОЖ) в качестве препарата для контрастирования патологий печени, а также их профиля безопасности и фармакокинетики.

Материал и методы. Для моделирования холангиомы крысам ортотопически перевивали клетки РС-1; МРТ снимали в режиме T2 frFSE до введения контраста и через 30 минут после введения контраста. Подострую токсичность оценивали на крысах и кроликах при 14-дневном внутривенном введении. Исследование мутагенности проводили с использованием микроядерного теста на клеточной линии СНО-К1 и теста Эймса на микроорганизмах. Концентрации железа в фармакокинетическом эксперименте были определены о-фенантролиновым методом.

Результаты. Было показано, что Геп-НЧОЖ эффективно контрастировали опухоли холангиомы в печени на T2-взвешенных МРТ-изображениях. Геп-НЧОЖ не были токсичны для крыс и кроликов, что изучено при 14-дневном внутривенном введении, не было зафиксировано снижения массы тела, изменений в физиологических, биохимических и гематологических показателях. Однако на гистологических срезах тканей печени и селезенки у крыс и кроликов, а также легких кроликов были отмечены очаги скопления макрофагов, содержащих препарат. Геп-НЧОЖ не вызывали эмбриотоксических или иммунотоксических эффектов. В то же время мы наблюдали неожиданную мутагенность Геп-НЧОЖ в тесте Эймса и микроядерном тесте. Фармакокинетические исследования показали, что Геп-НЧОЖ после внутривенной инъекции крысам накапливались преимущественно в печени, небольшие количества детектировались также в селезенке и почках. Оценка накопления общего железа в печени показала, что за первые 15 минут в печень поступило порядка 35 % от общего детектированного количества, до конца первого часа – уже 50 %, и остальные 50 % – в интервале от 1-го до 6-го часа. Среднее время половинного снижения концентрации составило $8,7 \pm 0,8$ суток.

Выводы. В работе показана возможность применения Геп-НЧОЖ в качестве контрастного агента для МРТ патологий печени и желчевыводящих протоков. Препарат не вызывал серьезных токсических эффектов в токсикологических исследованиях *in vivo*. Однако было установлено мутагенное действие в традиционно исполь-

зуемых *in vitro* тестах. Показано, что основной мишенью накопления препарата является печень, полное выведение происходит в течение 30 суток.

Фролов Е.О.

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ
ОКСИДА ГРАФЕНА В УСЛОВИЯХ,
МАКСИМАЛЬНО ПРИБЛИЖЕННЫХ К ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ**

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Семенов К.Н.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Графен и его производные имеют большой потенциал для применения в различных аспектах биомедицины, в частности, немалый интерес вызывает оксид этого соединения. Окисленная форма графена обладает уникальными свойствами, позволяющими ей стать перспективным соединением в области лечения онкологических заболеваний, например, раннее диагностирование рака, создание биосенсоров. В связи с этим важным шагом на пути внедрения в биомедицину оксида графена является изучение его антиоксидантных свойств.

Цель. Исследовать антиоксидантные свойства оксида графена в разных диапазонах концентраций вещества в условиях, максимально приближенных к среде крови человека.

Материал и методы. Для оценки антиоксидантных свойств вещества использовали метод фотоиндуцированного гемолиза. Эритроциты получали из цитратной крови путём центрифугирования при $1500 \text{ об} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение 10 мин с последующей трёхкратной промывкой физиологическим раствором. Стандартную взвесь готовили с использованием фосфатного буфера ($\text{pH}=7,4$), достигая оптической плотности раствора $0,560 \pm 0,020$ при 800 нм при $t=37 \text{ }^\circ\text{C}$. Инкубационную смесь, содержащую 200 мкл стандартной взвеси эритроцитов, 560 мкл фосфатного буфера, 40 мкл фотосенсибилизатора Радахлорина и 800 мкл раствора, с различными концентрациями оксида графена, готовили в кювете с длиной оптического пути 5 мм. В качестве контроля использовали инкубационную смесь, заполненную фосфатным буфером вместо оксида графена. Полученные смеси, объёмом 1600 мкл, термостатировали в кюветном отсеке при температуре $t=37 \text{ }^\circ\text{C}$, затем облучали красным лазером Laserland LED-2000 (Besram Technology Inc., China; 659 nm, мощность 55 mW, доза облучения $3,5 \text{ Дж/см}^2$), постоянно перемешивая. Регистрировали снижение оптической плотности. По регистрируемой гемолитической кривой, имеющей плавный S-образный характер, определяли TC50 – время от завершения облучения до лизиса 50 % эритроцитов в инкубационной смеси. По изменению величины TC50 судили о скорости гемолитического процесса.

Результаты. Известно, что лизис эритроцитов инициируется облучением ультрафиолетовым или видимым светом в присутствии фотосенсибилизаторов, наиболее эффективными из которых являются порфирины и их производные, в частности Радахлорин. Установлено, что фотодинамический эффект обусловлен прежде всего генерацией синглетного кислорода, а затем и других АФК. Связывание порфиринов с мембранами клеток приводит к снижению фотостабильности

мембран. В ходе эксперимента было выяснено, что в диапазоне концентрации 25-100 мг/л с ее увеличением возрастала величина TC50, что свидетельствует о проявлении оксидом графена антиоксидантной активности.

Выводы. Оксид графена проявляет выраженные антиоксидантные свойства при фотоиндуцированном гемолизе, что подтверждает возможность его использования в биомедицине.

Цымбал С.А.¹, Агаджанян Н.А.¹, Штиль А.А.²

**ГИБЕЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК
ПРИ ДЕЙСТВИИ КОМБИНАЦИЙ МЕДЬСОДЕРЖАЩИХ
СОЕДИНЕНИЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ**

(Научный руководитель – к.б.н. Духинова М.С.)

¹Национальный исследовательский университет ИТМО

Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
Москва, Российская Федерация

Введение. Лекарственная устойчивость опухолевых клеток – причина рецидива заболевания. Требуются воздействия, преодолевающие многочисленные генетические и эпигенетические нарушения, позволяющие опухолевым клеткам выживать. Таким воздействием может быть окислительный стресс. В работе исследована генерация активных форм кислорода (АФК) при комбинации наночастиц или органических комплексов меди с соединениями-восстановителями меди для индукции гибели полирезистентных опухолевых клеток.

Цель. Исследовать противоопухолевые свойства комбинации соединений на основе меди и восстановителей для культур опухолевых клеток человека.

Материал и методы. Синтез и определение размера частиц методом динамического рассеяния света, электрохимическая характеристика восстановления меди, масс-спектрометрия, культивирование опухолевых клеток (лейкоз K562, рак молочной железы MDA-MB-231, рак кишки HCT116, рак яичника SKOV-3), изучение цитотоксичности (МТТ тест, проточная цитофлуориметрия – окрашивание аннексином V и пропидия иодидом, клеточный цикл), иммуноблоттинг.

Результаты. Установлены быстрая (в течение 3-6 час) индукция АФК и гибель опухолевых клеток при действии наночастиц оксида меди или медьорганических комплексов с N ацетилцистеином или аскорбатом. Механизм гибели – каспазозависимый апоптоз с повреждением целостности плазматической (и других) мембраны (некроз) как его исходом. Важно, что гибель клеток достигалась применением нетоксичных концентраций отдельных компонентов комбинации. Изучение молекулярных превращений в бесклеточной системе выявило высокую способность N ацетилцистеина восстанавливать одно- и двухвалентную медь. Масс спектрометрический анализ показал формирование цистеиновых димеров, соединенных дисульфидными связями, а также координирование восстановленных ионов меди в металлоорганических комплексах.

Выводы. Комбинирование медьсодержащих комплексов и N ацетилцистеина/аскорбата высоко эффективно для различных линий опухолевых клеток, включая полирезистентные линии. Генерирование АФК приводит к множественным

необратимым изменениям, среди которых повреждение целостности мембран – основной механизм гибели. Развитие исследования направлено на создание фармакологически приемлемых систем и испытания на лабораторных животных.

Швыркова А.

**БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ КОНСТРУКЦИИ ИЗ АЛЬБУМИНА,
МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АПТАМЕРАМИ, КАК КОНТЕЙНЕРЫ
ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДИОКСАДЭТА**

(Научный руководитель – д.б.н., проф. Шаройко В.В.)

Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Известен перспективный противоопухолевый препарат – диоксадэт, синтезированный и исследуемый доклиническими и клиническими испытаниями в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Диоксадэт обладает высоким контактным противоопухолевым действием, однако, как и многие противоопухолевые препараты, оказывает системный эффект на организм, обладает низкой селективностью и токсичностью. Наночастицы альбумина обладают низкой иммуногенностью, могут поглощаться клетками, кроме того, вещество, заключенное в наноконтейнеры из альбумина, защищено от воздействия ферментов и прочих факторов, провоцирующих биодеструкцию диоксадэта. В связи с этим дальнейшее создание и модификация транспортных лекарственных форм диоксадэта является актуальной задачей.

Цель. Создание наноконтейнеров на основе альбумина, модифицированных аптамерами, для адресной доставки диоксадэта.

Материал и методы. Получение альбуминовых наночастиц модифицированных аптамерами проводилось сшивающими агентами N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)-карбодиимидом и N-гидроксисукцинимидом. Эффективность модификации полученных наноконтейнеров оценивали методом агарозного гель-электрофореза с бромистым этидием. Размер частиц контролировался с помощью динамического лазерного светорассеяния.

Результаты. Проведены исследования физико-химических характеристик диоксадэта методами ЯМР, ИК-, УФ-спектроскопии. Разработана методика синтеза наноконтейнеров на основе бычьего сывороточного альбумина, модифицированных аптамерами. Средний размер альбуминовых наночастиц с диоксадэтом составлял $20 \pm 3,0$ нм. Исследована цитотоксичность диоксадэта концентрации (1-100 мМоль) на клетках аденокарциномы поджелудочной железы (PANC-1).

Выводы. Планируется изучить кинетику высвобождения диоксадэта из полученных наноконтейнеров для адресной доставки

Шемчук О.С., Мещеряков А.А.
**СИНТЕЗ, ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ИЗУЧЕНИЕ
БИОСОВМЕСТИМОСТИ ОКСИДА ГРАФЕНА**

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Семёнов К.Н.)

Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Графен и его окисленная форма – оксид графена – стали новыми многообещающими перспективными материалами в области нанотехнологий благодаря своим уникальным термическим, химическим, механическим, электронным, электрическим и оптическим свойствам. Графен и его оксид имеют потенциал применения в энергетике (солнечные батареи, суперконденсаторы, топливные элементы), в электронике, оптике, дизайне датчиков, а также в биомедицинских областях, таких как адресная доставка лекарств и доставка биомолекул, тканевая инженерия, высокоэффективные платформы для магнитно-резонансной томографии и биоимиджинг, разработка наноматериалов с противовирусными, антибактериальными, противогрибковыми и противоопухолевыми свойствами.

Цель. Синтез, идентификация и изучение биосовместимости оксида графена. В рамках проведённых исследований были изучены антирадикальные свойства производного графена и связывание с человеческим сывороточным альбумином.

Материал и методы. Синтез оксида графена производили по методике, предложенной в литературе. Идентификацию полученного вещества проводили с помощью комплекса физико-химических методов: твердотельная спектроскопия ЯМР ^{13}C , рентгенофазовый анализ, термогравиметрический анализ, ИК-спектроскопия, спектроскопия комбинационного рассеяния, оптическая спектроскопия, электронная микроскопия и просвечивающая электронная микроскопия. Распределение наночастиц по размерам и ζ -потенциалы оксида графена были получены с использованием Malvern Zetasizer 3000, Великобритания. Исследование антирадикальной активности оксида графена со стабильным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ) проводили на спектрофотометре ThermoScientificEvolution 300. Оптическую плотность растворов измеряли по отношению к водно-спиртовой смеси на длине волны 515 нм. Изучение связывания производного с человеческим сывороточным альбумином проводили с использованием спектрофлуориметра SOLAR CM 2203, Беларусь.

Результаты. Согласно данным твердотельной спектроскопии ЯМР ^{13}C полученный аддукт содержит кислородсодержащие функциональные группы на поверхности. Результаты термогравиметрического анализа показывают, что полученный образец оксида графена термически стабилен до 90 °С. Данные, полученные с использованием электронной и просвечивающей электронной микроскопии, демонстрируют, что образец оксида графена представляет собой однородную поверхность, состоящую из нескольких слоев графена. На поверхности реализуется высокая плотность функциональных групп, которая увеличивает расстояние между слоями. Также был рассчитан процент ингибирования радикала ДФПГ оксида графена в зависимости от концентрации ($C=0,25-25 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$), на исследованном концентрационном интервале ингибирование составило меньше 50 %. Кроме того, полу-

чены значения констант связывания и числа сайтов связывания с альбумином ($K_b(298,15\text{ K}) = 25,1\text{ л}\cdot\text{г}^{-1}$, $n(298,1\text{ K}) = 1,04$).

Выводы. В данной работе проведен синтез и идентификация оксида графена, а также установлено, что графен оксид проявляет слабую антирадикальную активность (в 2,5 раза меньше) по отношению к ДФПГ в сравнении с аскорбиновой кислотой. Полученные константы связывания с человеческим сывороточным альбумином находятся вне эффективного диапазона 10^5 - 10^4 M^{-1} , что необходимо для выполнения альбумином транспортных функций в кровотоке. Малые значения констант свидетельствуют о том, что оксид графена образует непрочные комплексы с альбумином.

Юрьев Г.О.^{1,2}

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ НАНОКОМПОЗИТА НА ОСНОВЕ ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА АЭРОСИЛА И КАРБОКСИЛИРОВАННОГО ФУЛЛЕРЕНА $C_{60}[C(\text{COOH})_2]_3$

(Научный руководитель – к.х.н., доц. Постнов В.Н.³)

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

²Национальный медицинский исследовательский центр им. А.А. Алмазова

³Санкт-Петербургский государственный университет, Институт Химии
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Кремнезем представляет собой диоксид кремния, который благодаря своим физико-химическим свойствам, развитой удельной поверхности и возможности её химического модифицирования может быть использован для получения композитов с биологически активными веществами. Такие композиты имеют большой потенциал применения в биомедицине. В данной работе исследуется биосовместимость нанокompозита на основе высокодисперсного кремнезема аэросила А-380 и карбоксилированного фуллерена $C_{60}[C(\text{COOH})_2]_3$.

Цель. Исследование биосовместимости нанокompозита А-380 + $C_{60}[C(\text{COOH})_2]_3$, а именно: связывание нанокompозита А-380 + $C_{60}[C(\text{COOH})_2]_3$ с человеческим сывороточным альбумином, цитотоксичность нанокompозита А-380 + $C_{60}[C(\text{COOH})_2]_3$ и спонтанный гемолиз в присутствии нанокompозита А-380 + $C_{60}[C(\text{COOH})_2]_3$.

Материал и методы. Изучение связывания нанокompозита А-380 + $C_{60}[C(\text{COOH})_2]_3$ с человеческим сывороточным альбумином проводили с помощью спектрофлуориметра Solar С 2203 (Россия). МТТ-анализ проводили на клеточной линии эмбриональной почки человека НЕК293. Изображения клеток получали на инвертированном микроскопе Биолам-Л1 (Россия), оснащённом ПЗС-камерой TourCam 5.1 MP (Китай). Гемолиз эритроцитов изучали путем измерения оптической плотности супернатантов при длине волны $\lambda=540\text{ нм}$ с помощью УФ/видимого спектрофотометра Hitachi U2900 (Hitachi, Ltd., Токио, Япония).

Результаты. Анализ результатов, полученных по изучению связывания нанокompозита А-380 + $C_{60}[C(\text{COOH})_2]_3$ с сывороточным человеческим альбумином, показывает, что композит образует умеренно стабильный комплекс с СЧА в субдомене ПА. Установлено, что культивирование клеток НЕК293 с нанокompозитом

в диапазоне концентраций $C=1-100$ мкМ не вызывает токсического эффекта и изменения морфологии клеток по сравнению с контролем. Также было установлено, что нанокompозит при инкубации с эритроцитами в течение 1 ч не вызывает гемолиза в диапазоне низких концентраций (до 25 мкМ).

Выводы. По полученным данным можно сделать вывод, что композит А-380 + $C_{60}[C(COOH)_2]_3$ является биосовместимым и перспективным наноматериалом для медицины. Более того, этот материал можно рассматривать как платформу для имобилизации биологически активных соединений.

Ямалова Н.Р.¹, Агеев С.В.^{2,3}

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДОРАСТВОРИМОГО
ПОЛИГИДРОКСИЛИРОВАННОГО ФУЛЛЕРЕНА $C_{60}(OH)_{22-24}$**

(Научные руководители – к.б.н. Панова Г.Г., д.б.н., проф. Шаройко В.В.)

¹Агрофизический научно-исследовательский институт

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

³Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Полигидроксилированные производные фуллеренов (фуллеренолы) представляют большой интерес для изучения их биологических свойств с целью использования в разных отраслях биомедицины и сельского хозяйства. В данной работе был изучен аддукт $C_{60}(OH)_{22-24}$, который является перспективным объектом для исследования, так как он может проникать через биологические барьеры, поглощать активные формы кислорода, также возможно его использование для лечения нейродегенеративных заболеваний, для адресной доставки лекарств, защиты клеток от стресс-факторов различной природы.

Цель. Исследование биологических свойств водорастворимого фуллеренола $C_{60}(OH)_{22-24}$. Проведено изучение связывания $C_{60}(OH)_{22-24}$ с человеческим сывороточным альбумином, изучена его генотоксичность на модели мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) человека, агрегация тромбоцитов и связывание с ДНК.

Материал и методы. Изучение связывания $C_{60}(OH)_{22-24}$ с человеческим сывороточным альбумином и ДНК проводилось на спектрофлуориметре Tecan Infinite M200 (Tecan Life Sciences, Австрия), изучение генотоксичности проводилось методом ДНК-комет, агрегацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме исследовали на агрегометре модели AP2110 (Solar, Беларусь).

Результаты. Показано, что $C_{60}(OH)_{22-24}$ образует стабильные комплексы с человеческим сывороточным альбумином, рассчитана константа связывания, равная $K_d = 3,9 \cdot 10^{-6}$ М без маркеров. Также $C_{60}(OH)_{22-24}$ связывается с ДНК ($K_d = 2,08 \cdot 10^{-4}$) при температуре 308,15 К. В диапазоне концентраций (10-100 мкМ) $C_{60}(OH)_{22-24}$ не обладает генотоксическим эффектом, тогда как в диапазоне концентраций 100–1000 мкМ отмечен слабый генотоксический эффект $C_{60}(OH)_{22-24}$. В диапазоне концентраций 10-50 мкМ фуллеренол не оказывает влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, тогда как при дальнейшем увеличении концентрации $C_{60}(OH)_{22-24}$ до 100 мкМ наблюдается его слабое антиагрегантное действие.

Выводы. На основании полученных экспериментальных данных по изучению полигидроксилированного фуллерена $C_{60}(OH)_{22-24}$ можно сделать вывод, что соединение нетоксично и является биосовместимым, что делает его перспективным объектом для использования в отраслях биомедицины и сельского хозяйства.

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2021

МАТЕРИАЛЫ
XXVII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

25-26 марта 2021 года

Официальный сайт
Санкт-Петербургского общества патофизиологов и конференции
<http://www.pathophysiology.ru>
e-mail: apathophysiology@gmail.com

Подписано к использованию 09.03.2021.
Формат 60×84 1/8, 326 стр. Тираж 300 экз. Заказ № 07/21.
Оригинал-макет подготовлен РИЦ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6-8.