

Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт  
экспериментальной и клинической медицины»

## **МАТЕРИАЛЫ**

Седьмой Всероссийской  
научно-практической конференции

# **ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ**

Молодежного симпозиума  
МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ И МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПРОБЛЕМЫ КОМПЕНСАЦИИ И ПРИСПОСОБЛЕНИЯ

21 – 22 апреля 2015 года

Новосибирск, 2015

УДК 616–01/-092:616–002/-008:574.2:616.43:612.017.2  
Ф 94

Ответственный редактор  
академик РАН,  
д-р. мед. наук, проф. В.А. Шкурूपий

Организация и проведение в рамках конференции  
Молодежного симпозиума  
МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ И МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ  
КОМПЕНСАЦИИ И ПРИСПОСОБЛЕНИЯ  
поддержаны «Новосибирским областным фондом  
поддержки науки и инновационной деятельности»

Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Материалы Седьмой Всероссийской научно-практической конференции / Под ред. В.А. Шкурूपия. – Новосибирск: ИП Пермяков С.А., 2015. – 368 с.

ISBN 978–5–9631–0339–5

В сборнике материалов Седьмой Всероссийской конференции в соответствии с научной программой конференции представлены работы о медико-биологических и экологических аспектах компенсаторно-приспособительных процессов. Освещены актуальные вопросы этиологии, патогенеза и молекулярно-клеточных механизмов острого и хронического воспаления, вызываемого вирусами, бактериями и грибами, стратегии их коррекции, разработки средств профилактики и лечения; молекулярные, цитоморфологические и биохимические аспекты процессов деструкции и апоптоза при воспалении; вопросы физиологической и репаративной регенерации. Особое внимание уделено исследованию экологии, эпидемиологии, патогенеза гриппа и других ОРВИ, средствам их профилактики и лечения. Рассмотрены межсистемные взаимодействия в регуляции компенсаторно-приспособительных процессов, в том числе при коморбидных состояниях; роль экологических факторов (природных, техногенных, социальных) в их формировании; технологии, средства и способы оптимизации компенсаторно-приспособительных процессов.

УДК 616–01/-092:616–002/-008:574.2:616.43:612.017.2

ISBN 978–5–9631–0339–5

© Научно-исследовательский  
институт экспериментальной  
и клинической медицины, 2015

## **HOST'S ANTI-INFECTION BEHAVIOR FOR PATHOGEN**

***Li Laixing***

*Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xinin,  
China.*

Behavior response plays essential role in host's reaction to pathogen. It was shown, that part of behavior response can be about 50% in nonsocial animals and more 50% in social (Eliot et al, 2010).

1.Behavior defense is a cost lower strategy than immune defense against from pathogen

2.Behavior defense is covered with a lot of complex phenomena and mechanisms

3.Behavior defense is a part of nature defense that developing from the host's life history and have an essential and meaningful significance

In 2005 mass cases of egg-ejection were detected in Qinghai lake bar headed goose population. The hypotheses was made that reason for that could be Infanticide, clutch size, egg quality, egg parasite, non-oosperm egg. But non of these possible reasons was confirmed. So the security distance hypothesis was made. Due to this hypothesis birds start to eject eggs when the critical distance between nests is achieved to decrease the population size.

This strategy is one possible strategy to decrease the risk of the infection – because Infection risk varies inversely with security distance.

Thus when under the pressure of anthropogenic factors area of bar headed goose colony has reached its critical point AIV emerged.

## **GENETIC CHARACTERIZATION OF AVIAN INFLUENZA VIRUSES IN CHINA**

***Liu Di, Gao G.F.***

*Network Information Center, Institute of Microbiology, Chinese Academy of  
Sciences, Beijing, China*

Highly pathogenic avian influenza (HPAI) subtype H5N1 first emerged in domestic geese of south-eastern China in 1996 and has since become endemic in poultry across much of Eurasia. Despite extensive eradication and vaccination

campaigns, the virus continues to persist, re-emerging across much of its range. Waterfowl belonging to the family Anatidae (ducks, geese, and swans) are natural reservoirs for low pathogenic forms of avian influenza and are rarely observed with HPAI infection. H5N1 is unique, however, being the first HPAI virus to repeatedly cross the poultry species barrier back to wild birds. The first reports of spillover to wild birds occurred in low numbers of captive waterbirds at a Hong Kong waterfowl park in 2002.

We conducted a phylogenetic analysis to determine genetic relatedness of viruses isolated from wild birds and poultry in China. Sequences of AIVs were obtained from the Genbank database hosted by the National Center for Biotechnology Information (NCBI). All phylogenetic analyses were performed with MEGA last version.

The report contains more detailed comparative virological, molecular, pathogenic characteristics of viruses. Some molecular-epidemiological aspects are discussed.

## **ALTERNATIVE METHODS OF SAMPLES COLLECTION FOR VIRUS PATHOGENS IDENTIFICATION IN WILD BIRDS**

***Mauro Delogu***

*Lab of Pathogens' Ecology Department of Veterinary Public Health and  
Animal Pathology (D.S.P.V.P.A.), Bologna University, Italy*

Of the numerous wild bird species susceptible to avian influenza viruses (AIVs), species in the Orders Anseriformes and Charadriiformes are the main known reservoir hosts that can perpetuate the genetic pool of influenza A viruses. Viral replication in the intestines leads to high viral loads in the feces of aquatic birds and on natural habitats, such as wetlands, the fecal–oral route is believed to be an efficient route of transmission. The role of aquatic environments in the transmission of AIVs in nature has been extensively studied, and AIVs were recently detected in sediments of ponds by using molecular methods. Although surface water is a source from which AIVs have been isolated, fecal shedding in water may result in progressive dilution of the viral load, gradually decreasing the likelihood of interaction between AIVs and hosts.

Laboratory methods to concentrate virus have been developed to recover AIVs from environmental water samples. Whether similar natural mechanisms

that concentrate AIVs from water onto bird bodies exist remains unknown. Furthermore, no mechanisms to counteract potential viral dilution in water have been identified. In such a context, there may be a missing ecological link between aquatic birds and the environment, which fits into the fecal-water-oral route of transmission.

To address these concerns, we sought a common denominator among aquatic birds that could attract AIVs from water and, thus, connect different avian taxonomic groups, such as ducks, grebes, loons, gulls, and shorebirds. All aquatic birds, regardless of their epidemiologic roles in influenza ecology, waterproof their feathers by the process of preening. To achieve effective insulation, birds spread preen oil from their uropygial glands, also known as preen oil glands, all over their plumage. Thus, aquatic birds become covered with an invisible, mostly lipidic film that interacts with water, some of which may be contaminated with AIVs shed in the feces of infected birds.

We hypothesized that the preen oil acts as a natural capture system causing active and progressive concentration of AIV particles from water onto birds' bodies. To test the feasibility of this proposed mechanism, we conducted two complementary studies: (1) an epidemiologic investigation to determine whether AIVs are present on feather and cloacal swabs of wild mallards; and (2) a laboratory-based trial to determine whether feathers experimentally impregnated with preen oil and subsequently soaked in AIV-contaminated water, could capture and concentrate AIVs.

## **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ**

*<sup>1</sup>Абдуллаев Н.А., <sup>1</sup>Лапий Г.А., <sup>2</sup>Сизов К.А., <sup>2</sup>Неймарк А.И.,*

*<sup>1</sup>Непомнящих Л.М.*

*<sup>1</sup> Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск;*

*<sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия*

Несмотря на значительный объем исследований, многие ключевые аспекты пато- и морфогенеза хронических заболеваний мочевого пузыря, в частности, касающиеся особенностей регионарной микроциркуляции, характера клеточных и внутриклеточных изменений в слизистой оболочке, остаются неясными. Это препятствует формированию рациональной стратегии лечебных мероприятий, одним из основных направлений кото-

рой может быть устранение структурных и функциональных нарушений, способствующих развитию патологического процесса в мочевом пузыре. Для выяснения механизмов развития хронической патологии мочевого пузыря и оценки эффективности методов лечения большое значение имеет проведение комплексных исследований, включающих клинико-эндоскопический, патоморфологический и микроциркуляторный анализ, которые могут определять выбор оптимальной тактики терапии и способствовать включению в ее спектр новых патогенетических методов коррекции.

Целью исследования было изучить патоморфологические особенности слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом цистите для оптимизации технологий диагностики и лечения хронических патологических процессов в мочевом пузыре.

Проведены клинико-инструментальное обследование 347 пациентов с хроническими заболеваниями мочевого пузыря, из них 163 мужчины и 184 женщины (возраст пациентов от 17 до 85 лет) и патоморфологический анализ биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря.

При хроническом цистите в слизистой оболочке мочевого пузыря преобладали деструктивные и компенсаторно-приспособительные реакции, которые находили свое отражение в гетерогенности структуры эпителиального пласта – чередовании дистрофических изменений, участков десквамации, атрофии, гиперплазии и метаплазии уротелия, увеличении пролиферативной активности уротелиоцитов при отсутствии признаков клеточной атипии и дисплазии. В собственной пластинке слизистой оболочки выявлялись диффузно-очаговая воспалительноклеточная инфильтрация с включением нейтрофилов, признаки нарушений гемодинамики (полнокровие, ангиоматоз кровеносных сосудов, кровоизлияния), фиброзные изменения.

Ультраструктурные характеристики уротелия при хроническом цистите отличались полиморфизмом, что определялось доминирующим направлением и выраженностью локальных структурных перестроек. В участках дистрофии нарастали признаки фокальной дезорганизации и деструкции цитоплазматических органелл, появлялись электронно-плотные клетки с плохо структурированной цитоплазмой. Атрофические изменения сопровождались уменьшением числа митохондрий и белоксинтезирующих структур, изменениями ядрышек. Эпителиоциты в состоянии плоскоклеточной метаплазии характеризовались полигональной или вытянутой формой, редукцией мембранных органелл и большим количеством тонофиламентов, участвующих в образовании десмосом.

Полученные результаты вносят вклад в расширение представлений о патоморфогенезе хронического цистита, о характере реорганизации эпителиальных и соединительнотканых структур, особенностях клеточных и внутриклеточных модификаций, пролиферативной и биосинтетической активности уротелия, состоянии микроциркуляции слизистой оболочки, что позволяет оптимизировать диагностику хронического патологического процесса в мочевом пузыре

## **БИОРЕМЕДИАЦИЯ АНТРОПОГЕННО НАРУШЕННЫХ ЛАНДШАФТОВ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА НА СЕВЕРЕ СИБИРИ**

*Адаменко Л.С., Алексеев А.Ю.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Север Сибири является территорией с ярко выраженной антропогенной нагрузкой, определенной массовой добычей природных ископаемых, в первую очередь газа и нефтегазоконденсата. В связи с этим проведение экологических исследований и биоремедиационных работ в этом регионе позволяет экстраполировать полученные результаты и на другие нефтедобывающие северные территории. Загрязнение окружающей среды, вызванные газо- и нефтедобычей, обусловлено как несовершенством самой технологии добычи, которая не позволяет обеспечить отсутствие выбросов нефтяных углеводородов в окружающую среду, так и результатом аварийных ситуаций. Загрязнение окружающей среды включает загрязнение земель, воды всех живых организмов на Земле.

У жителей районов, где производится добыча нефти, чаще регистрируют снижение иммунитета, развитие аллергий, раковых опухолей, врожденных уродств и т.п. В результате деятельности человека нефть оказывает неблагоприятное влияние на состояние здоровья птиц, рыб и млекопитающих. Высокомолекулярные компоненты, особенно алканы с длиной углеродной цепи более 20, полициклические ароматические соединения (нафталин, антрацен, фенантрен) и их алкилированные производные, сохраняются в почве.

Проблема очистки территорий, в том числе водных сред от отходов представляется актуальной, требующей современных подходов и решений,

а также усиленного внимания и контроля со стороны государства на всех уровнях. Следует помнить, что эффективность очистки циркулирующей в природной среде воды напрямую определяет уровень здоровья и жизни людей, а также качество состояния и устойчивость связей в любых экологических сообществах.

Целью данной работы явилась разработка системы мероприятий для улучшения среды обитания человека на севере Сибири (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа, в том числе Гыданского полуострова) на основе биоремедиации антропогенно нарушенного ландшафта.

В 2012–2014 годах проведено несколько экспедиционных выездов на исследуемую территорию, собран первичный полевой материал (почва, вода, растения), составлены паспорта естественной растительности (разнообразия), получены химические данные почв, грунтовых вод, изучен их микробный состав. Создана коллекция аборигенных микроорганизмов как не нарушенных почв, так и почв, подвергшихся нефтяным загрязнениям. На основе полученных результатов разработан метод биорекультивации нефтезагрязненных земель, который был апробирован на 100 гектарах таких земель. В результате проведенных работ отмечалось улучшение экологического состояния нарушенных земель, что позволяет предполагать общее улучшение экологической обстановки на данной территории.

## **ВИРУСЫ ГРИППА У КИТООБРАЗНЫХ И ЛАСТОНОГИХ**

<sup>1</sup> Алексеев А.Ю., <sup>2</sup> Гуляева М.А., <sup>3,4</sup> Розанова Е.И., <sup>4</sup> Шпак О.В.,

<sup>3,4</sup> Русскова О.В., <sup>5</sup> Кузнецов В.А., <sup>3,4</sup> Абрамов А.В.,

<sup>5</sup> Шипулин С.В., <sup>1</sup> Шестопалов А.М.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск;

<sup>3</sup> Утришский дельфинарий,

<sup>4</sup> Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН,  
Москва;

<sup>5</sup> Каспийский НИИ рыбного хозяйства, Астрахань, Россия

Вирусы, в поддержании циркуляции которых принимают участие перелетные птицы, всегда привлекали пристальное внимание специалистов в связи с возможностью переносов этих вирусов на значительные расстояния



(включая трансконтинентальные), появления эпидемических вспышек, а также формирования и активации природных очагов. Показано, что носителями вируса гриппа типа А (*Orthomyxoviridae*, *Orthomyxovirus*) могут быть не только различные виды птиц, но и морские млекопитающие. (Webster и др. 1992).

Ранее у китообразных были выделены вирусы гриппа А субтипа H1N3 (Lvov et al. 1978), H13N2 и H13N9 (Hinshaw et al. 1986). У ластоногих выделяли штаммы субтипов H7N7 (Geraci et al. 1982), H4N5 (Hinshaw et al. 1986), H4N6 и H3N3 (Callan et al. 1995). Неоднократно подтверждалось носительство вируса гриппа у многих видов морских млекопитающих с помощью серологических методов (Steuern et al. 1994; de Boeret et al. 1990; Danner and Mc-Gregor 1998). Все эти данные показывают, что вирус гриппа активно циркулирует у этих животных (Webster и др. 1992).

Начиная с 2002 г., нами были проанализированы сыворотки крови 344 китообразных (афалина Черного моря и белуха Охотского моря) на наличие антител к вирусам гриппа с помощью РТГА. Свободноживущих афалин отлавливали в акватории Таманского залива Черного моря. Отлов белух проводили в районе о. Чкалова, Амурский лиман Охотского моря. В качестве антигена для анализа использовали субтипы вируса, выделенные от птиц (H1, H3, H4, H13) и субтип, выделенный от каспийских тюленей (H7). Выбор перечисленных субтипов вируса гриппа обосновывался перечнем штаммов, которые ранее выделяли или диагностировали у морских млекопитающих. При проведении анализа, используя реакцию торможения гемагглютинации, нами не было обнаружено наличия антител к выбранным субтипам вируса гриппа ни у одного исследуемого животного. Кроме этого, с 2000 г. нами были проанализированы назальные мазки более 100 ластоногих (каспийский тюлень) на наличие вируса гриппа. Сбор органов больных и погибших тюленей проводили на острове Малый Жемчужный, который находится в северо-западной части Каспийского моря. С помощью культивирования на развивающихся куриных эмбрионах выделено 3 штамма вируса гриппа типа А (H7N7 в 2000, H4N6 в 2002 и H4N6 в 2012 годах).

Исходя из литературных и полученных нами сведениях, можно сделать вывод о незначительном или крайне малом носительстве вируса гриппа морскими млекопитающими. Хотя в литературе и зарегистрирован один случай массовой (4 человека) передачи вируса гриппа от тюленей к человеку, ни у одного из этих людей не было выявлено антител к вирусу гриппа после выздоровления, что указывает на локальную инфекцию. Тем не менее, в связи с все более возрастающим вовлечении морских млекопита-

ющих в хозяйственную деятельность человека, существует потенциальная возможность передачи вирусов гриппа от морских млекопитающих, что необходимо учитывать при работе с этими животными и планировании профилактических мероприятий.

## **ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОСНОВНЫХ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА В ДИНАМИКЕ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

*Алехина Д.А., Кизиченко Н.В., Горохова Л.Г., Жукова А.Г.*

*Новокузнецкий институт (филиал) Кемеровского государственного  
университета,*

*НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
Новокузнецк, Россия*

Избыточное поступление соединений фтора в организм приводит к развитию хронической фтористой интоксикации (ФИ). Современные биохимические тесты позволяют подтвердить наличие уже развёрнутой хронической формы, которую оценивают в основном по изменениям в минерализующихся тканях и сыворотке крови. При этом без внимания остаются метаболические изменения в других органах и тканях.

Целью работы было изучение изменения активности основных ферментов метаболизма в сердце, лёгких и печени в динамике ФИ (крысы получали в свободном доступе раствор фторида натрия в концентрации 10 мг/л в течение 12 недель). I. В сердце на ранних сроках ФИ (3-и сутки – 3 недели) была увеличена активность ЛДГ и ЩФ в 2 раза,  $\gamma$ -ГТ на 39%, ГБДГ на 32%. На поздних роках ФИ поддержание гомеостаза в сердце осуществлялось следующими метаболическими путями: 1) на 6 неделе за счёт усиления гликолиза и вовлечения фосфатов в биоэнергетические процессы – увеличена активность ЛДГ в 2,3 раза и ЩФ – в 1,5 раза; 2) на 9 и 12 неделях за счёт сгорания субстратов в митохондриях при участии АСТ и усиления роли липидного обмена – увеличена активность ГБДГ в 2 раза. II. В лёгких на ранних сроках ФИ (3, 6 сутки) наблюдалось повышение активности АСТ в 12 раз, свидетельствуя о значительной активации цикла Кребса и окислительного фосфорилирования в митохондриях. Кроме того, к 6-ым суткам ФИ была увеличена активность ЩФ, поддер-

живающей в ткани лёгкого уровень фосфатов на физиологическом уровне. Активность АЛТ и  $\gamma$ -ГТ в этот период исследования была снижена в 1,5 раза, что может быть направлено на сохранение пула аминокислот в ткани лёгкого для синтеза защитных белков. На 3 неделе ФИ активность всех этих ферментов в лёгких вернулась к контрольным значениям, что свидетельствовало о метаболической адаптации к действию повреждающего фактора. Продолжение интоксикации фтором до 12 недель приводило к развитию патологических изменений в ткани лёгкого. Так, начиная с 6 недели по 12 неделю ФИ, подавлялась активность цикла Кребса (была снижена активность АСТ в 5 раз). Однако наблюдалась активация других метаболических путей: 1) усиление гликолиза на 6 неделе ФИ и 2) активация глюконеогенеза и протеолиза на 12 неделе ФИ.

III. В печени при длительном поступлении фтора основным повреждающим фактором являлось ингибирование основных метаболических путей. Так, на ранних сроках ФИ была снижена активность АСТ, ЩФ, ЛДГ. При этом повышалась активность АЛТ и поддерживалась на контрольном уровне активность  $\gamma$ -ГТ, что свидетельствовало об активации глюконеогенеза и протеолиза для поддержания физиологического уровня глюкозы в организме. На 3 неделе ФИ активность изученных ферментов восстанавливалась до контрольных значений. При увеличении сроков интоксикации фтором до 12 недель ещё больше снижалась интенсивность цикла Кребса (активность АСТ была снижена в 4,6 раза), однако компенсаторно увеличивалась активность ферментов гликолиза (повышалась в 2 раза активность ЛДГ). Показано, что хроническая ФИ в печени повышает активность 8 белков и ингибирует 22 белка [He Y.Q. et al., 2011], что может свидетельствовать о невозможности достижения метаболического баланса и развитии патологических изменений в гепатоцитах.

## **КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА В ОТВЕТ НА НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У КАТАТОНИЧЕСКОЙ ЛИНИИ КРЫС ГК**

***Алехина Т.А., Осадчук Л.В., Клочков Д.В., Клещев М.А., Тихонова М.А.,  
Прокудина О.И.***

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

Уровень общей возбудимости нервной системы лежит в основе всех мотивированных функций, в том числе и половых [Pfaff et al., 2005]. Общая

возбудимость обеспечивает энергетическим запасом поведенческие и гормональные механизмы. Повышенная общая возбудимость у кататонической линии ГК приводит и к повышенному уровню застывания у этих животных в качестве компенсации. На фоне такого биполярного поведения могли измениться и половые функции. Задачей настоящей работы явилось описание параметров фолликулогенеза и сперматогенеза и сопутствующие им поведенческие и гормональные параметры у крыс с кататоническим типом реагирования (ГК).

К признакам недостаточности физиологических и половой систем у крыс линии ГК относили снижение веса при рождении и до полутора лет, меньшее количество детенышей в помете, общий дефицит на стадии проэструс растущих и созревающих фолликулов (Клочков Д.В. и др., 2011), более частую встречаемость аномалий в матке (опухоли, изменение цвета и разбухание, полипы). Компенсаторными реакциями могут оказаться синхронизация эстрального цикла, подтвержденная результатами изучения гормональных и поведенческих характеристик, и повышенный уровень прогестерона в крови у крыс-самок кататонической линии (Алехина и др., 2015).

По параметрам сперматогенеза у самцов линии ГК было отмечено снижение веса семенников (у Вистар:  $3.34 \pm 0.09$  г; у ГК:  $2.54 \pm 0.03$  г,  $p < 0,001$ ), снижение веса эпидидимисов (у Вистар:  $417.9 \pm 16.8$  мг; у ГК:  $275.8 \pm 16.8$  мг,  $p < 0,001$ ), уменьшение количество сперматозоидов (у Вистар:  $110.7 \pm 4.3$ ; у ГК:  $71.5 \pm 5.1$ ,  $p < 0,001$ ) и снижение их подвижности (у Вистар:  $58.2 \pm 7.9$ ; у ГК:  $39.3 \pm 5.9$ ,  $p = 0.07$ ). Компенсаторную роль в поддержании стабильной половой активности у кататонических крыс может отражать повышенный индекс веса семенников к весу тела (у Вистар:  $0.0112 \pm 0.0003$ ; у ГК:  $0.0123 \pm 0.0003$ ,  $p < 0.05$ ), а также более активная мотивированная встреча с самками в тесте «Перегородка».

Одной из основных функций прогестерона является участие в имплантации эмбрионов. Самки линии ГК, длительно отбиравшиеся по пассивно-оборонительной реакции застывания, имеют высокий уровень прогестерона, что способствует повышению рождаемости. У самцов линии ГК с низкими показателями сперматогенеза обнаружена большая мотивационная способность к привлечению самок в тесте «Перегородка». Данные показывают, что, несмотря на снижение половой активности, у крыс линии ГК существуют компенсаторные реакции на поведенческом и гормональном уровнях.

**Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-04-00422 и Базового бюджетного проекта № VI.53.2.4.**

# **СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В КРОВИ КРЫС ПРИ УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ**

*Аль-Рабии М.А.М., Астаева М.Д., Кличханов Н.К.*

*Дагестанский государственный университет, Махачкала, Россия*

Гипотермия – это патологическое состояние, обусловленное снижением внутренней температуры тела до 35°C и менее. При кратковременной умеренной (30°C) гипотермии существенно активировались процессы окислительной модификации липидов и белков плазмы крови и мембран эритроцитов (Л.Т. Таджибова и др., 2010). Вместе с тем нет четкого представления о том, как меняется интенсивность свободнорадикальных процессов в крови при пролонгировании гипотермии.

Целью данной работы явилось исследование интенсивности окислительной модификации липидов (ПОЛ) и белков (ОМБ) плазмы крови и мембран эритроцитов, а также активности антиоксидантной системы крови крыс при умеренной гипотермии различной длительности.

Анализ продуктов ПОЛ показал, что при кратковременной гипотермии до 30°C содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах возрастает на 29,1 и 24,2% соответственно относительно контроля. Через 90 мин пролонгирования состояния умеренной гипотермии содержание МДА в плазме крови снижается на 19,7%, а в эритроцитах его уровень существенно не отличается от контроля. Через 180 мин гипотермии содержание МДА как в плазме крови, так и в эритроцитах достоверно не отличается от уровня контроля. Исследование карбонильных групп, являющихся одним из маркеров ОМБ, показало, что их содержание в белках плазмы крови и мембран эритроцитов при кратковременной гипотермии до 30°C увеличивается примерно в два раза относительно контроля. Через 90 мин гипотермии содержание карбонильных групп и в белках плазмы крови, и в белках мембран эритроцитов снижается до уровня контроля. Через 180 мин гипотермии существенно снижается степень окислительной деструкции белков плазмы крови и мембран эритроцитов.

При кратковременной умеренной гипотермии содержание восстановленного глутатиона (GSH) в эритроцитах незначительно снижается относительно контроля. Пролонгирование этого состояния в течение 90 мин приводит к достоверному снижению уровня GSH в эритроцитах. Через 180 мин гипотермии уровень GSH в эритроцитах возрастает и превышает контроль на 20,6%. Наряду с глутатионом важную роль в защите эритро-

цитов от активных форм кислорода (АФК) играют антиоксидантные ферменты. Исследование активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов показало, что при гипотермии до 30°C ее активность повышается на 22,1%. Пролонгирование этого состояния еще больше увеличивает активность фермента. В отличие от СОД активность каталазы при гипотермических состояниях существенно не изменяется.

Анализ полученных результатов позволяет прийти к следующему заключению. Кратковременная умеренная гипотермия интенсифицирует процессы образования АФК в крови. Возникающий при этом окислительный стресс приводит к деструкции мембранных липидов и белков эритроцитов. Пролонгирование умеренной гипотермии в течение 3 ч. способствует повышению активности антиоксидантной защиты эритроцитов, что уменьшает степень окислительных повреждений мембран эритроцитов. Эти данные свидетельствуют о том, что при пролонгировании умеренной гипотермии в крови происходит адаптивная перестройка метаболических процессов, направленная на снижение интенсивности свободнорадикальных процессов.

## **ВЛИЯНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЕЙ (СВАХС57BL/6)F1**

*Аникеева О.С., Абрамова Т.Я., Козлов В.А.*

*НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия*

В последние годы изучение особенностей компенсаторно-приспособительных процессов в основных адаптационных системах – иммунной и нейроэндокринной – в период их формирования в детском возрасте приобрело наибольшую актуальность. Это обусловлено перспективой широкого распространения наиболее физиологичного подхода к лечению многих патологий – клеточной иммунотерапии. Положение о структурно-функциональном единстве иммунной и нейроэндокринной систем позволило установить некоторые механизмы влияния трансплантируемых иммунокомпетентных клеток (ИКК) не только на иммунную систему, но и на ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) экспериментальных животных.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей формирования параметров иммунной системы и поведенческой активности у неполовозрелых мышей (CBA×C57BL/6)F1, в процессе многократного пе-

переноса им ИКК от взрослых сингенных мышей с определенным уровнем ОИП.

Уровень ОИП в тесте «open field» устанавливали в группах доноров – мышей (СВАхС57В1)F1 10–12 недельного возраста и сингенных реципиентов, достигших аналогичного возраста в процессе иммуноактивного воздействия с выделением групп – с высоким, средним и низким уровнем ОИП. Реципиентам с 4–5 до 10–12 недельного возраста проводилась трехкратная трансплантация спленоцитов (в/в,  $10,0 \times 10^6$  клеток в 0,4 мл RPMI) от взрослых доноров и от мышей соответствующего реципиентам возраста. Были сформированы 3 опытные группы: группа 1 – реципиенты, получавшие клетки от доноров с высоким уровнем ОИП; группа 2 – от доноров с низким уровнем ОИП; группа 3 – от «маленьких» доноров. Контрольной группе (группа 4) по аналогичной схеме вводилось 0,4 мл RPMI. Фенотипические характеристики ИКК определяли на проточном цитофлюориметре, активность ИКК выявлялась в тесте спонтанной и индуцированной пролиферативной активности. Кроме того, определялось число антителобразующих клеток (АОК) и высота реакции ГЗТ.

Установлены особенности формирования уровня поведенческой активности неполовозрелых мышей (СВАхС57В1)F1, подвергшихся в процессе онтогенеза трехкратному переносу спленоцитов от взрослых сингенных мышей с определенным уровнем ОИП. Полученные результаты свидетельствуют о значимом увеличении доли пассивных животных в группе реципиентов, получавших спленоциты от низкоактивных доноров и об увеличении доли животных со средним уровнем ОИП в группах реципиентов, получавших клетки от доноров с высоким уровнем ОИП и от группы аналогичного возраста. Выявлены ассоциации уровня поведенческой активности реципиентов со структурно-функциональными особенностями клеток доноров: относительное повышение уровня ОИП при переносе спленоцитов с активированным моноцитарно-макрофагальным и подавление ОИП – с активированным Т-клеточным звеном иммунной системы. Определены особенности иммунной системы, сформировавшейся в условиях иммуноактивного воздействия в ювенильный период: активация Con-A и LPS – индуцированных ответов в 1 и 2 группах относительно 3 и 4 групп. Фенотипические характеристики ИКК опытных групп мышей реципиентов также свидетельствовали о наличии зависимости от уровня их поведенческой активности. Результаты исследования свидетельствуют о возможности целенаправленного иммуномодулирующего воздействия на компенсаторно-приспособительные процессы в развивающемся организме.

# ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ГРИППА А/Н1N1 У ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup> Аникина А.Г., <sup>1</sup> Ковнер А.В., <sup>1</sup> Потапова О.В., <sup>1</sup> Шкурूपий В.А.,  
<sup>2</sup> Иванов Г.Я.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Городская инфекционная клиническая больница №1, Новосибирск, Россия

Грипп остается наиболее значимым инфекционным заболеванием, ежегодно уносящим жизнь более 250 тыс. человек (ВОЗ). Наиболее часто в эпидемический период наблюдают циркуляцию штамма вируса гриппа А (H1N1), который сопровождается тяжелым течением и высокой летальностью не только у людей из групп риска (дети, пожилые люди), но и у лиц репродуктивного возраста, в связи с чем актуально изучение иммуноморфологических особенностей гриппа А (H1N1) у людей.

По протоколам аутопсий было проанализировано 6 случаев смерти пациентов в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница №1» (Новосибирск), у которых прижизненно было проведено вирусологическое исследование, выявившее наличие антител к вирусу гриппа А (H1N1) методом полимеразной цепной реакции в назофарингиальных образцах. Средний возраст умерших мужчин составил  $37,2 \pm 4,03$  года, и 1 женщина в возрасте 26 лет. Длительность пребывания в стационаре  $8,5 \pm 2,27$  койко-дня (от 1 до 18 койко-дней). Смерть больных наступила в период от 10 до 24 суток от начала заболевания. В качестве контроля были взяты аутопсийные случаи 10 больных в возрасте от 22 до 38 лет, умерших от заболеваний, не связанных с патологией легких, и не имевших в анамнезе хронических неспецифических заболеваний легких. По протоколам аутопсий определяли наличие сочетанной и сопутствующей патологии и макроскопические изменения внутренних органов. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизон. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили прямым пероксидазным методом с использованием первичных антител к маркерам вируса гриппа А/Н1N1, меченного FITC (Influenza A) («Abcam»), фибробластов («DBS»), CD68 («DBS»), индуцибельной NO-синтазы (iNOS) («Novocastra»), TNF-α («DBS»).

При исследовании аутопсийного материала от 6 умерших больных, инфицированных вирусом гриппа А, отмечали преобладание во всех органах деструктивного и отечно-геморрагического синдромов с признаками ДВС. Основной причиной смерти всех больных стала прогрессирующая



легочно-сердечная недостаточность с геморрагическим отеком легких. При иммуногистохимическом исследовании образцов легких обнаруживали экспрессию вирусного антигена в легочных макрофагах, альвеолоцитах, эндотелиоцитах и фибробластах вне зависимости от давности заболевания. Вероятно, персистенция вируса гриппа А в эндотелиоцитах на ранних сроках болезни приводила к их повреждению с активированием профиброгенных факторов, запуская 1 фазу ДВС-синдрома. В ответ на вирусную персистенцию, в дальнейшем происходит повышенная секреция провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) преимущественно макрофагами и в меньшем количестве альвеолоцитами и эндотелиоцитами. Отмечали наличие высокой положительной корреляционной связи ( $r = 0,822$ ) между показателями экспрессии iNOS и TNF- $\alpha$  макрофагами, что свидетельствует об активации окислительно-восстановительных процессов, в частности секреции iNOS. Подобная тенденция наблюдалась у всех больных независимо от сроков заболевания, что свидетельствует о ведущей роли вирусиндуцированной гиперцитокинемии в танатогенезе при гриппе А. Необходимо отметить, что при исследовании легких всех умерших больных, инфицированных вирусом гриппа А (H1N1), наблюдали активацию фибропластических процессов, что сопровождалось увеличением объемной плотности соединительной ткани в строме легких.

## **ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ДОРСОПАТИЕЙ СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

<sup>1</sup> Антонов Д.А., <sup>1</sup> Полякова М.Г., <sup>1</sup> Николаев Ю.А., <sup>1,2</sup> Митрофанов И.М.,  
<sup>1,2</sup> Долгова Н.А., <sup>1,3</sup> Баева Е.Г., <sup>1</sup> Богданкевич Н.В., <sup>1</sup> Геворгян М.М.,  
<sup>1</sup> Лушьева В.Г., <sup>1</sup> Маркова Е.Н., <sup>1</sup> Чаплыгина В.В., <sup>1</sup> Добровольская Н.П.,  
<sup>1</sup> Астраханцева Э.Л., <sup>1</sup> Сипполайнен О.В., <sup>1</sup> Кошелева А.П.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

В современной клинике внутренних болезней отмечается рост сочетанной патологии, которая существенно влияет на течение и исход заболеваний. В настоящее время сочетанная патология чаще рассматривается в рам-

ках понятия коморбидности. Коморбидность определяется как сочетание у одного больного двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. Среди лиц с коморбидностью отмечаются более высокие показатели смертности, более высокий риск хронизации, низкое качество жизни и сниженные функциональные возможности. В связи со сказанным повышается значение разработки новых медицинских технологий по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению и реабилитации пациентов с коморбидными состояниями. Для этого необходимо изучение особенностей их проявлений, в частности, болевого синдрома. Одним из наиболее частых в клиническом отношении сочетаний хронических неинфекционных заболеваний является дорсопатия позвоночника и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Дорсопатия позвоночника является широко распространенной неинфекционной патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани, одной из причин инвалидности и обращения за медицинской помощью. В последние годы отмечается рост заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЗВОЖКТ), таких как гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, распространенность которых среди взрослого населения составляет до 40%. Дорсопатии и ЗВОЖКТ имеют общие патогенетические механизмы, одним из которых является нарушение нейрогуморальной регуляции, связанное с дисбалансом вегетативной нервной системы, болевой синдром. Общность патогенетических механизмов повышает вероятность развития такой коморбидности. Особенности диагностики, лечения, вторичной и третичной профилактики больных с указанной коморбидностью заключаются в сложности дифференциальной диагностики преимущественных причин болевого синдрома, обусловленной нарушениями вегетативной регуляции, взаимным усилением психо-соматических компонентов в развитии и рецидивировании нозологий. Вместе с этим, практически неясными остаются особенности проявлений болевого синдрома у больных дорсопатией сочетанной с ЗВОЖКТ. Изучению этого вопроса и посвящено планируемое исследование.

В результате проведения исследования ожидается выявление клинических особенностей проявлений болевого синдрома у больных с дорсопатией сочетанной с ЗВОЖКТ, что позволит разработать новую медицинскую технологию, направленную на оптимизацию лечебного процесса и, как следствие, повышение качества жизни у данных больных.

# **ЗНАЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

*Антонов Д.А., Лиходзиевская Я.В.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Целью исследования было изучение особенностей сочетания неалкогольной жировой болезни печени с гипертонической болезнью и ее взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома.

Обследовано 64 пациента обоего пола с гипертонической болезнью 2–3 стадии, 1–2-й степени, средний возраст  $53,85 \pm 1,29$  года (Рекомендации ЕОГ/ЕОК 2013, классификация ВОЗ/МОГ 1999). Проводили ультразвуковое исследование внутренних органов, определяли величины следующих показателей: индекс массы тела, окружность талии, биохимические показатели, скорость клубочковой фильтрации. Обследованных пациентов распределили на две группы. Группу сравнения составили 31 пациент без жировой болезни печени, средний возраст  $54,6 \pm 1,72$  года и основную группу составили 33 пациента с жировой болезнью печени, средний возраст  $53,0 \pm 1,97$  года.

Различия между пациентами группы сравнения и пациентами основной группы с жировой болезнью печени были выявлены по индексу массы тела ( $27,78 \pm 0,62$  и  $34,37 \pm 1,20$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), окружности талии ( $93,62 \pm 2,09$  и  $107,12 \pm 2,93$  см,  $p < 0,01$ ), скорости клубочковой фильтрации ( $74,48 \pm 2,32$  и  $78,85 \pm 2,22$  мл/мин,  $p < 0,01$ ), активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП,  $67,34 \pm 25,40$  и  $72,73 \pm 19,35$  Ед/л,  $p < 0,05$ ). Различия между пациентами группы сравнения без жировой болезни печени и пациентами основной группы при наличии жировой болезни печени 2-й стадии выявлены по индексу массы тела ( $28,11 \pm 0,95$  и  $32,82 \pm 1,21$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), активности ГГТП ( $39,52 \pm 12,38$  и  $81,89 \pm 30,07$  Ед/л,  $p < 0,01$ ), уровню а-холестерина ( $1,57 \pm 0,08$  и  $1,35 \pm 0,09$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), скорости клубочковой фильтрации ( $86,18 \pm 4,63$  и  $109,58 \pm 6,93$  мл/мин,  $p < 0,01$ ), а при 3-й стадии – по индексу массы тела ( $27,91 \pm 1,98$  и  $38,96 \pm 3,59$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) и общему холестерину ( $5,16 \pm 0,40$  и  $6,16 \pm 0,19$  ммоль/л,  $p < 0,05$ , соответственно).

Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с гипертонической болезнью характеризуется более выраженными метаболическими изменениями в липидном спектре, сопровождается повышен-

ным уровнем независимых предикторов сердечно-сосудистого риска, что диктует необходимость разработки специализированных программ обследования и лечения данного коморбидного состояния.

## **СТРЕСС И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: НАДПОЧЕЧНИК КАК ВАЖНЕЙШЕЕ ЗВЕНО ФОРМИРОВАНИЯ СТОЙКОГО ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СТАТУСА**

*Антонов Е.В., Александрович Ю.В., Редина О.Е., Маркель А.Л.*

*Институт цитологии и генетики СО РАН,*

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Тот факт, что стресс может вызывать повышение артериального давления (АД), ни у кого не вызывает сомнений. Однако вопрос о том, может ли стресс быть причиной стойкого повышения АД, или, иными словами, причиной гипертонической болезни остается предметом многочисленных дискуссий. Типичным изложением отношения медицинской науки к данной проблеме является пресс-релиз, выпущенный крупнейшей в США больницей – Mayo clinic (2012). Приводим в качестве цитаты: «Stressful situations can cause your blood pressure to spike temporarily, but can stress also cause long-term high blood pressure? Researchers aren't sure».

Создание путем многолетней направленной селекции на повышение АД в ответ на эмоциональный стресс гипертензивной линии крыс НИСАГ (ISIAN) позволяет, на наш взгляд, дать, наконец, утвердительный ответ: эмоциональный стресс может быть причиной развития стойкой артериальной гипертензии. Живым свидетельством этого являются крысы линии НИСАГ, для которых характерно наличие стойкой артериальной гипертонии (базальное АД у взрослых особей составляет в среднем 175 мм рт. ст.). Каков же механизм формирования стресс-зависимой артериальной гипертонии? Логично было бы предположить, что функционирование этого патофизиологического механизма связано с особенностями функционирования непосредственно самой нейроэндокринной системы стресса, которая принимает непосредственное участие в регуляции АД. Эта система представлена двумя основными подсистемами, участвующими в регуляции стресса и АД – симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикаль-

ной. Многолетние исследования этих основных регуляторных систем у крыс линии НИСАГ позволили прийти к следующим основным выводам. Первичным ответом на эмоциональный стресс, который вызывает повышение АД, является реакция симпатoadреналовой системы (САС). У крыс линии НИСАГ имеется ряд особенностей функционирования САС, которые заключаются в изменении экспрессии генов ряда ферментов, принимающих участие в биосинтезе и деградации основных медиаторов САС, а также генов, кодирующих представленность некоторых типов адренорецепторов в отделах мозга и органах-мишенях. В результате отмечено усиление реакции нейромедиатора норадреналина и гормона надпочечника адреналина на стрессовую стимуляцию, что ассоциировано с повышением АД. Однако важнейшим шагом, приводящим к стойкому повышению АД, является усиленная у крыс НИСАГ гормональная реакция коры надпочечника, которая регистрируется при разных видах стресса. Особенностью этой реакции у крыс НИСАГ является усиленный ответ на стресс не только глюкокортикоидов, но и главного минералокортикоида – альдостерона. Отмечено необычное повышение чувствительности пути биосинтеза альдостерона к действию АКТГ, что приводит к неадекватной реакции альдостерона на действие эмоциогенных стимулов. Отмечено повышение экспрессии генов, кодирующих конечные ферменты биосинтеза кортикостерона и, особенно, альдостерона. Наконец, сочетанное повышение реакций симпатoadреналовой и гипоталамико-адреноренальной систем при стрессе проецируется на состояние почечных механизмов регуляции обмена натрия и воды, приводит к их перестройке, что и сопровождается стойким повышением АД у крыс НИСАГ.

**Работа поддержана грантом РФФИ №14–15–00118**

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПОВТОРНО ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

***Ануфриенко Е.В., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В России за последние 10 лет численность больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) выросла в 2 раза, поэтому все чаще СД2 называют «неинфек-

ционной эпидемией». Рост заболеваемости сахарным диабетом происходит в основном за счет СД2 и прослеживается во всех странах мира. Диабет часто сопряжен с патологией сердечно-сосудистой системы и ожирением. Он повышает риск развития любых кардиоваскулярных заболеваний в 2,2 раза у мужчин и в 3,7 раза – у женщин. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности у пациентов, страдающих СД2 (в 50–60%). Часто СД2 отягощен дислипидемией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью; он утяжеляет течение ИБС за счет метаболической ишемии, приводит к безболевым и атипичным форм ИБС. Высокая заболеваемость, инвалидизация и смертность людей, страдающих СД2, заставляют ученых вести активный поиск механизмов формирования и разрабатывать новые подходы к лечению этого заболевания.

Целью работы было оценить течение и клиническую динамику СД2 среди пациентов терапевтических отделений клиники ФГБНУ «НИИЭКМ» в период с 2003 по 2013 годы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни всех пациентов, среди которых у 9,3% больных был диагностирован СД2. Чаще всего поводом для госпитализации этих пациентов с СД2 служили ухудшение течения гипертонической болезни и ИБС, реже встречались пациенты с патологией ЖКТ и нервной системы. Среди них женщин было 335 (58,2%) и мужчин 241 (41,8%). Средний возраст больных составил 59,8 лет. Из общего числа больных с СД2 были отобраны истории болезней 69 больных, повторно госпитализированных (от 2-х до 7-ми раз) в терапевтические отделения клиники, из них 32 (46,4%) мужчины и 37 (53,6%) женщины. Длительность течения СД2 составила от 1 до 32 лет (8+0,3 лет); средний возраст – 59,92 лет. Анализ клинического течения СД2, оценка динамики и эффективности компенсации углеводного обмена, позволили разделить пациентов на группы с таблетированной терапией – 36 человек (52,2%) и комбинированной инсулинотерапией – 33 человека (47,8%). Средняя длительность заболевания у больных на таблетированной терапии была 6,73 года и на инсулинотерапии – 10,34 года. Монотерапию таблетированными препаратами получали 10,2% больных, двумя – 28,9% и тремя – 13,1%.

Развитие декомпенсации, т.е. выявление неэффективности таблетированной терапии, а также развитие выраженной почечной и печеночной недостаточности у больных СД2 служили показаниями для назначения инсулинотерапии при средней длительности заболевания 7,7 лет. У 17,4% больных СД2 переход на инсулинотерапию произошел в срок от 1 до 7 лет, значительно раньше, чем указывается в медицинской литературе (8–10

лет). Инсулинотерапию с метформином получали 8,6% больных с СД2, инсулинотерапию с двумя препаратами – 26,1%, а инсулинотерапию с тремя препаратами – 13,1% больных с СД2.

Таким образом, продолжительность периода компенсации углеводного обмена на таблетированной терапии у больных СД2 составила 7,7 лет, а переход на инсулинотерапию осуществлялся раньше, чем указано в медицинской литературе. Возможно, что это обусловлено более ранним выявлением декомпенсации углеводного обмена при комплексном обследовании больных СД2 в терапевтической клинике.

## **РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГИСТОГЕНЕЗЕ И МЕХАНИЗМАХ ЦИТОМОРФОГЕНЕЗА ЭПИТЕЛИОИДНЫХ КЛЕТОК ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

*Архинов С.А.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины,  
Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Познание фундаментальных молекулярно-клеточных процессов, лежащих в основе морфогенеза хронического гранулематозного воспаления различной этиологии, а также закономерностей и механизмов гистогенеза и дифференцирования клеток, формирующих гранулемы, в том числе различных типов эпителиоидных клеток (ЭК), представляет большое значение для понимания патогенеза различных гранулематозных болезней. ЭК гранулемы образуются при ряде инфекционных заболеваний, в том числе туберкулезе, некоторых ревматических, лимфопролиферативных заболеваниях, гистиоцитозах, попадании в организм солей некоторых металлов, инородных тел, аллергенов. Большинство исследователей рассматривает ЭК как трансформированную форму макрофагальной клетки (дериват макрофага), или как модифицированный макрофаг (Мф) – «эпителиоидный Мф», или как «активированный» Мф. Считается общепризнанным представление о том, что различные формы ЭК являются производными Мф [Turner O.C. et al., 2003; Cipriano I.M. et al., 2003]. Концепция происхождения ЭК из Мф сформировалась еще в 60–80-х годах прошлого столетия на ос-

нове морфологических исследований туберкулезного процесса, а также других гранулематозных заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии и под влиянием работ с культурами моноцитов, начатыми А.А. Максимовым (1924) и М. Левисом (1925). Однако, анализ литературы, в которых упоминаются ЭК, образующиеся в гранулемах, свидетельствует о том, что до настоящего времени не было проведено никаких валидизированных исследований, в которых бы были представлены убедительные данные, подтверждающие факт трансформации Мф в ЭК. Показано, что цитоскелет ЭК по составу и строению соответствует клеткам эпителия и в значительной степени отличается от цитоскелета МФ (Т.В.Аба et al., 1992). Противоречивость данных о способности ЭК к фагоцитозу, отмеченная в различных исследованиях, объяснялась концепцией “дивергентной дифференцировки” моноцитарных клеток крови, поступающих в очаг воспаления (Г.В. Ковалевский, 1976). К уникальной особенности ЭК, отличающих их от всех других клеток различных тканей, относили отсутствие их в “здоровом” организме (И. Н. Швембергер, 1976).

На основе результатов цитоморфологических исследований переходных форм ЭК при моделировании ЭК-воспаления *in vivo* и *in vitro* была сформулирована альтернативная концепция происхождения ЭК (С.А.Архипов, 1997; 2011). Суть ее заключается в том, что ЭК рассматриваются как терминальное звено дифференцировки эпителиоидно-клеточной линии клеток, гистогенетически не связанной с клетками макрофагального ряда. Получен целый ряд фактов, позволяющих обосновать правомерность новых представлений о механизмах формирования ЭК-гранулем, согласно которым морфогенез эпителиоидно-клеточных гранулем детерминирован притоком к очагу воспаления малодифференцированных коммитированных пре-ЭК, их пролиферативной активностью, дифференцировкой в ЭК, пролиферацией ЭК. На основании критического ретроспективного анализа данных научной литературы, а также результатов собственных исследований, сделано заключение о необходимости выяснения новых цитоморфологических и функциональных особенностей ЭК и критериев их идентификации для выяснения их роли в патогенезе гранулематозных воспалительных процессов.



# **РЕДКИЕ АЛЛЕЛЬНЫЕ ЗАМЕНЫ ГЕНА HFE (C282Y, H63D, S65C) У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ**

***Бабаева Т.Н., Поспелова Т.И.***

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Городской гематологический центр ГБУЗ НСО «ГКБ №2», Новосибирск,  
Россия*

В соответствии с современными представлениями белки, участвующие в регуляции обмена железа, способны модифицировать риск развития злокачественных новообразований и их прогрессию. Из них белок HFE представляет особый интерес, как вследствие его участия в регуляции обмена железа и некоторых иммунных процессов, так и вследствие наличия генетических полиморфизмов, результирующих синтезом мутантного белка. Повышение уровня базального ферритина в результате аллельных замен приводит к ускорению пролиферации, стимуляции ангиогенеза и супрессии лимфоцитарного ответа, способствует возрастающей нестабильности генома гемопоэтических предшественников в условиях воздействия повышенного уровня активных форм кислорода, образующихся в присутствии свободного железа. Кроме того, аллельные замены могут вносить свой вклад в развитие вторичного синдрома перегрузки железом, проявляясь в условиях нарушенного эритропоэза или трансфузионной нагрузки.

Целью исследования было оценить влияние редких аллелей гена HFE (C282Y, H63D, S65C) на предрасположенность к развитию диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ). Выполнено исследование полиморфизмов гена HFE (C282Y, H63D, S65C) методом RT-PCR у 41 пациента с диагнозом ДВККЛ до начала специфической терапии. Для определения соотношения Харди-Вайнберга в качестве группы контроля использовались частоты аллелей и генотипов гена HFE, полученные для выборки русских при исследовании в популяциях России [Михайлова С.В. и др., 2003]. Сравнение частот полиморфизмов гена HFE между группами проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Достоверность различий частот оценивали с помощью точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Редкие аллели гена HFE выявлены в 43,9% случаев (18 пациентов). У всех больных выявлен гетерозиготный генотип, из них высокопенетрантный аллель C282Y не выявлен, во всех случаях регистрировались редкие аллели с меньшей пенетрантностью – H63D/WT у 15 больных (36,6%),

S65C/WT у 3 больных (7,3%). Распределение частот встречаемости генотипов в группе контроля соответствовало распределению Харди-Вайнберга. Для оценки ассоциации между редкими аллелями и генотипами с риском развития гематологического процесса было рассчитано отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (С.І.). Проведенные расчеты позволяют утверждать, что в группе обследованных больных носительство редкого аллеля/гетерозиготного генотипа (H63D и S65C) не оказывает значимого влияния на развитие заболевания ( $p > 0,05$  для обоих полиморфизмов). Также как значительная ширина С.І. ([0.82–16,132], [0.57–36,437] для H63D и S65C полиморфизмов соответственно), не позволяет говорить о протективном, либо негативном влиянии фактора.

Таким образом, на проведенном этапе исследования не выявлено достоверного увеличения частоты редких замен в гене HFE у группы больных в сравнении с контрольной группой. Однако, учитывая смещение С.І. в сторону больших значений, необходимо укрупнение выборки для получения более определенных выводов о негативном влиянии редких замен.

## **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СОЧЕТАННОЙ С ДОРСОПАТИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА**

***Баева Е.Г., Лушева В.Г., Богданкевич Н.В., Николаев Ю.А.,  
Поляков В.Я., Долгова Н.А., Минина Н.Г., Коскина И.В.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Артериальная гипертензия (АГ) часто сочетается с дорсопатией шейного отдела позвоночника (ДПШОП). При сочетании таких патологий имеются единые этиологические факторы, которые обуславливают общность некоторых звеньев патогенеза данной коморбидности и, как следствие, общие симптомы проявления заболеваний. Медикаментозная терапия при лечении данных сочетанных нозологий не всегда даёт ожидаемый положительный эффект и обладает целым ряд негативных побочных явлений. В связи с этим необходим поиск и обоснование применения немедикаментозных методов лечения, таких как трансцеребральная электроимпульсная стимуляция (ТЦЭИС) и магнитотерапия (МТ). Однако существуют проти-

воречивые данные об эффективности их применения в коррекции гемодинамических показателей и купировании болевого синдрома у пациентов АГ сочетанной с ДПШОП.

Целью исследования было оценить эффективность применения МТ и ТЦЭИС в лечении АГ сочетанной с ДПШОП для коррекции гемодинамических показателей и купирования болевого синдрома. Обследовано и пролечено 44 пациента с АГ 1–2 степени, 1–2 стадии. Диагноз АГ верифицировали согласно рекомендациям ВНОК (2010) и ДПШОП в соответствии с МКБ-10. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Для оценки интенсивности боли до и после лечения использовали визуально аналоговую шкалу (ВАШ), оценку степени головной боли проводили по пятибалльной системе. Пациенты 1 группы (группа сравнения) получали только базовую медикаментозную терапию, пациенты 2 группы (основная группа) получали помимо базовой терапии МТ и ТЦЭИС. Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза жизни, заболевания, R-грамму шейного отдела позвоночника в 2 проекциях. Проводили трёхкратное определение величин показателей систолического и диастолического АД.

Анализ динамики показателей АД показал, что к концу курса лечения у пациентов обеих групп регистрировали достоверное снижение показателей как систолического, так и диастолического АД. Однако в 1 группе целевые значения величин показателей АД (140 мм.рт.ст.) не были достигнуты и оно было достоверно выше (на 12,5%), чем во 2 группе больных. После проведённого лечения величина болевого синдрома в среднем составила в 1 группе  $3,3 \pm 0,5$  балла, во 2 группе  $1,3 \pm 0,3$  балла. Степень головной боли до лечения в 1 группе была равна 4,54 балла, во 2 группе – 4,7 балла; после проведенного курса лечения аналогичные величины составили 2,7 балла и 1,2 балла соответственно ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дополнительного применения МТ и ТЦЭИТ в лечении АГ сочетанной с ДПШОП для купирования болевого синдрома в шейном отделе позвоночника, головной боли и нормализации показателей АД. Результаты, полученные в ходе данного исследования, будут использованы при разработке новой медицинской технологии лечения больных с коморбидной патологией.

# **МЕЛАНКОРТИНОВАЯ СИСТЕМА МОЗГА СПОСОБСТВУЕТ РАЗВИТИЮ СТРЕССОРНОЙ АНОРЕКСИИ У МЫШЕЙ**

***Бажан Н.М., Куликова Е.В., Казанцева А.Ю.***

*Институт цитологии и генетики СО РАН,  
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Стресс вызывает отказ от пищи (стрессорная анорексия) (Bazhan, Zelena 2013). Выяснение механизмов стрессорной анорексии актуально, так как у людей она препятствует нормальной реабилитации организма после травм и хирургических вмешательств. Система кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) и меланокортиновая (МК) система гипоталамуса являются важнейшими анорексигенными системами мозга. Показано, что КРФ система активируется при стрессе и играет ведущую роль в развитии стрессорной анорексии (Tabarin et al., 2007). Роль МК системы в развитии стрессорной анорексии не ясна, так как генетические и фармакологические исследования дают противоречивые результаты. Снижение активности МК рецепторов при действии мутаций усиливает (Harris et al., 2001; Бажан и др., 2007), а при центральном введении их антагониста – ослабляет (Liu et al., 2007) стрессорную анорексию. Возможно, противоречивость результатов обусловлена видовыми различиями в регуляции стрессорного ответа: все фармакологические исследования выполнены на крысах, а генетические – на мышах. Цель работы – изучить роль МК рецепторов гипоталамуса в развитии стрессорной анорексии у мышей.

Работу проводили на мышах самцах линии C57Bl/6J. В качестве стресса использовали эфирный наркоз. Потребление пищи стимулировали предварительным 17 часовым голоданием при свободном доступе к воде. Мыши были разделены на две группы: контрольные и стрессированные. Группу стрессированных мышей подразделили на 4 подгруппы. Мышам I подгруппы в латеральный желудочек мозга вводили физраствор; II – синтетический блокатор МК рецепторов (SHU9119); III – синтетический агонист МК рецепторов (Меланотан II, МТII); IV – МТII на фоне SHU9119. Оценивали потребление пищи, концентрацию в крови кортикостерона, показатели активности КРФ системы гипоталамуса (уровень мРНК рецепторов КРФ 2-го типа (КРФР2)) и МК системы гипоталамуса (уровни мРНК гена МК рецепторов 4-го типа (МК4Р) и естественного антагониста МК рецепторов Agouti related protein (AgRP)). Транскрипционную активность генов оценивали полуколичественным методом обратной транскрипции и ПЦР.

Стресс снижал потребление пищи и повышал концентрации кортикостерона в крови. Введение SHU9119 устраняло стрессорную анорексию, но не снижало стрессорный уровень кортикостерона. Активация центральных МК рецепторов (введение МТП) усугубляла изменения, индуцированные стрессом – вызывала дальнейшее снижение аппетита и дальнейшее повышение концентрации кортикостерона в крови. Предварительное введение SHU9119 устраняло эти эффекты МТП. Стресс повышал, а введение SHU9119 снижало уровень мРНК AgRP в гипоталамусе. Стресс и введение веществ не влияли на уровень мРНК генов МК4Р и КРФР2. Таким образом, мы показали, что у мышей, также как и у крыс, активация центральной МК системы усиливала стрессорную анорексию. Усиленная стрессорная анорексия у мышей с наследственным снижением активности МК рецепторов, по-видимому, обусловлена повышением активности анорексигенных систем, в частности КРФ системы гипоталамуса, направленным на компенсацию наследственной гиперфагии.

**Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14–04–00669 и бюджетного проекта № VI. 53.2.3.**

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ БЕЛКОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ, ПРИ РАЗВИТИИ МЕЛАНКОРТИНОВОГО ОЖИРЕНИЯ**

***Бакланов А.В., Бажан Н.М.***

*Институт цитологии и генетики СО РАН,*

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

В популяции человека среди генетических форм ожирения наиболее часто встречается меланокортиновое (МК) ожирение, вызванное мутациями, снижающими активность меланокортиновой системы (Silva et al., 2014). У мышей снижение активности МК системы, вызванное мутациями, приводит к развитию ожирения и Д2Т, гипергликемии, гиперинсулинемии и снижению чувствительности к инсулину (Carroll et al., 2004; Бажан и др., 2005), которое проявляется ещё до развития ожирения (Fan et al., 2000). Регуляция углеводно-

жирового обмена связана с работой 3-х органов: печени, белого жира и мышц. Печень способна не только к захвату, но и к синтезу глюкозы *de novo* и выведению её в кровь, т.е. печень регулирует обмен глюкозы в целом организме. Одной из моделей, имитирующих снижение активности МК системы, являются мыши с мутацией Yellow в локусе Agouti (*A<sup>y</sup>* мыши). Неизвестно, будут ли у *A<sup>y</sup>* мышей нарушения метаболизма глюкозы до развития ожирения связаны с изменением экспрессии генов ферментов метаболизма глюкозы в печени.

Целью работы было исследование параметров углеводного обмена и уровня экспрессии генов белков, ответственных за метаболизм глюкозы в печени у *A<sup>y</sup>* мышей по мере развития ожирения. Исследовали мышей линии C57BL/6J, несущих мутацию *A<sup>y</sup>*, контролем служили мыши стандартного генотипа данной линии. Мышей каждого генотипа разделили на 3 возрастные группы: 1 группа – нет ожирения у *A<sup>y</sup>* мышей, 2 – ожирение выражено умеренно, 3 – ожирение выражено значительно. Измеряли Real-Time PCR относительный уровень мРНК генов белков, контролирующих обмен глюкозы в печени, транскрипция которых регулируется инсулином: глюкоза-6-фосфатазы (Г6Ф), фосфоенолпируваткорбоксикиназы (ФЕПКК) – маркёры глюконеогенеза, глюкокиназы (ГК) – маркёр гликолиза, ГЛЮТ2 – транспортер глюкозы 2 типа.

У контрольных мышей наблюдалось умеренное увеличение массы тела, а уровень глюкозы и инсулина в крови значимо не изменялись. У *A<sup>y</sup>/a* мышей при значительно выраженном ожирении наблюдались повышенные уровни глюкозы и инсулина в крови, а толерантность к глюкозе была снижена относительно контроля уже в 1 группе при отсутствии ожирения. До развития ожирения экспрессия всех генов у *A<sup>y</sup>* не отличалась от контроля. У контрольных мышей экспрессия всех генов не изменялась с возрастом. У *A<sup>y</sup>* мышей по мере развития ожирения и Д2Т экспрессия гена ФЕПКК не изменялась, гена ГК сначала увеличивалась, и затем снижалась, гена ГЛЮТ2 была повышена изначально и затем снижалась, а гена Г6Ф прогрессивно увеличивалась. Таким образом, до развития выраженного ожирения мутация влияла на экспрессию изученных генов – ГЛЮТ2 и ГК.

На стадии развитого ожирения и Д2Т у мышей с мутацией *A<sup>y</sup>* снижение чувствительности к инсулину могло быть обусловлено снижением экспрессии гена ГК и ГЛЮТ2 и повышением экспрессии гена Г6Ф в печени. На стадии отсутствия ожирения повышенная экспрессия ГЛЮТ2 и ГК позволяет предполагать о компенсаторных изменениях в работе печени у *A<sup>y</sup>* мышей, направленных на нормализацию нарушений углеводного обмена, вызванных мутацией.

**Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-04-00669 и бюджетного проекта № VI.53.2.3.**

# **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ АНГИО- И ЛИМФАНГИОГЕНЕЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОСПАЛЕНИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ГИПЕРКЕРАТОЗЕ И РАКЕ НИЖНЕЙ ГУБЫ**

***Бгатова Н.П., Куликова И.С., Исакова Н.Б., Бородин Ю.И.,  
Качесов И.В., Чепко С.А., Коненков В.И.***

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии,  
Новосибирский областной онкологический диспансер, Новосибирск, Россия*

Воспалительный процесс и злокачественный рост сопровождаются ангиогенезом и лимфангиогенезом. В то же время для злокачественной трансформации характерно развитие воспаления. В связи с актуальностью ранней диагностики злокачественного роста и метастазирования, целью работы являлось сравнительное изучение экспрессии молекулярных маркеров ангиогенеза и лимфангиогенеза при предраке и раке нижней губы. В исследование были включены 3 группы пациентов. В первую группу вошли 22 пациента с гиперкератозом нижней губы, 2 группа была образована 15 больными с плоскоклеточным неороговевающим раком нижней губы I стадии (T1N0M0), 3-я группа образована 34 пациентами с плоскоклеточным ороговевающим раком нижней губы I стадии (T1N0M0). В диагностических целях, до момента лечения, биоптаты нижней губы из первичного очага поражения фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и с использованием антител. Все этапы иммуногистохимической реакции (депарафинизация, демаскировка, инкубация с первичными антителами и т. д.) проводили в автоматическом режиме на аппарате BENCHMARK/XТ («Ventana»). Использовали моноклональные антитела к эндотелию лимфатических сосудов -Podoplanin («Monosan») и кровеносных сосудов – CD34 («Novocastra»). Полученные препараты гиперкератоза, плоскоклеточного неороговевающего и ороговевающего рака нижней губы изучали в световом микроскопе Leica DM, фотографировали с помощью компьютерной программы Avigion. Микрофотографии морфометрировали с помощью компьютерной программы Image J.

Иммуногистохимическое окрашивание биоптатов нижней губы из очага поражения выявило, что величина объемной плотности Podoplanin+

лимфатических сосудов при неороговевающей форме рака нижней губы превышала в 2 раза соответствующий показатель при гиперкератозе и на 50% при ороговевающей форме рака нижней губы. Анализ структуры Podoplanin+ – лимфатических сосудов при гиперкератозе слизистой оболочки нижней губы выявил преобладание сосудов с закрытыми просветами, которые преимущественно располагались по периферии воспалительного процесса. В биоптатах нижней губы из очага поражения у пациентов с неороговевающей формой рака губы отмечали крупные лимфатические сосуды с расширенными просветами, которые располагались по периферии опухолевого роста. Окрашивание на маркер кровеносных сосудов показало преобладание CD34+-кровеносных сосудов при раке нижней губы, особенно при неороговевающей форме, по сравнению с гиперкератозом.

Таким образом, иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к маркерам эндотелиоцитов лимфатических сосудов (Podoplanin) и кровеносных сосудов (CD34) выявило более выраженные процессы ангио- и лимфангиогенеза при злокачественной трансформации слизистой оболочки губы, по сравнению с их развитием в условиях воспаления при гиперкератозе нижней губы. Наибольшее содержание лимфатических и кровеносных сосудов, отмеченное при неороговевающей форме рака, может являться структурной основой метастазирования.

## **ВАРИАЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СОЛНЕЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, В ВЫСОКИХ ШИРОТАХ**

*Белишева Н.К., Завадская Т.С., Петрашова Д.А., Михайлов Р.Е.*

*Кольский научный центр РАН, Апатиты, Россия*

Показано, что в условиях высоких широт характерно распространение иммунодефицитных состояний, возрастание уровня хронических воспалительных процессов, постинфекционных осложнений (Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина, 2004; Л.С. Щёголева, 2007). Предполагается, что определенную роль в модуляции состояния иммунной системы на Севере могут играть геомагнитные возмущения (ГМВ) (В.И. Хаснулин. 2004; В.А. Карпин,



О.Е. Филатова, 2012), ассоциированные с солнечной активностью (СА). Значимая связь между инфекционными заболеваниями и СА выявлена в 37-ми (из 39-ти) субъектах РФ (Н.К. Белишева, 2014). Возможно, в основе такой связи лежит зависимость клеточных механизмов иммунорезистентности от вариаций геомагнитного поля (ГМП) и роста микрофлоры от интенсивности вторичных космических лучей (КЛ) (Н.К. Белишева 2006). Известно, что лейкоциты, к которым относятся нейтрофилы (Нт), включая палочкоядерные (ПяН) и сегментоядерные (СяН) нейтрофилы, лимфоциты (Лф), моноциты (Мн), эозинофилы (Эоз) и базофилы (Баз), являются основными клеточными компонентами воспаления и иммунной реакции. Гомеостаз и оптимальный уровень эффективности иммунных реакций поддерживается на основе индивидуальной стратегии изменения характера связи между клеточными элементами крови в соответствии с «дозой» возмущающего воздействия (Н.К. Белишева, А.А. Конрадов, 2005). Вместе с тем неясно, меняются ли связи между клетками крови в различные фазы СА и как это отражается на эффективности лейкоцитарных механизмов воспаления и иммунных реакций. Этим вопросам и посвящено исследование.

Материалом исследования служили препараты периферической крови, полученные от 370 человек разного пола и возраста в различные фазы цикла СА (1991 г., 2008 г., 2010 г., 2013 г., 2014 г.) и при различной степени возмущенности ГМП. Неспецифическая иммунорезистентность оценивалась в 1991 г. на основе реакции везикулообразования (РВО), фагоцитарной активности нейтрофилов (с зимозаном и нитросиним тетразолием, НСТ-тест), бактерицидной активности и численности микрофлоры кожных покровов (Belisheva et al, 1994). Было показано, что между лейкоцитами крови существуют как устойчивые связи, сохраняющие свой знак независимо от пола, возраста испытуемых, уровня СА и степени возмущенности ГМП, так и лабильные, знак которых определяется текущим состоянием организма и внешним воздействием. Отрицательные связи между Лф и Сег, и Лф и Мн (при низкой СА) у здоровых испытуемых относятся к устойчивым. Знаки других связей могут меняться в зависимости от уровня СА, ГМВ и интенсивности КЛ. Было выявлено, что при высокой СА содержание СяН выше, чем при низкой СА, также как и содержание Лф. При низкой СА (2008 г.) содержание Мн в 2,1 раза превышало значение в 1991 г. (высокая СА), значение ПяН - в 5,8 раза, а Эоз - в 2,2 раза. Причем, если в 1991 г. Лф имели значимую позитивную связь с СА, то в 2008 г. знак связи Лф с СА поменялся на противоположный.

В целом, исследование показывает, что при снижении СА эффективность иммунных реакций становится ниже, а воспалительные процессы

могут иметь хронический, вяло текущий характер. Оценка фагоцитарной активности и НСТ-теста выявила, что фагоцитарный индекс возрастает с возрастанием интенсивности КЛ, в то время как завершённый фагоцитоз (НСТ-тест) более эффективен при возрастании ГМА. Предполагается, что воспалительные и иммунные реакции модулируются соотношением «доз» воздействия ГМА и КЛ на лейкоцитарные механизмы поддержания гомеостаза.

## **ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА G1958A ГЕНА MTHFD1 В РАЗВИТИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ**

*Березина О.В., Шадрина А.С., Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И.,  
Филипенко М.Л.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,  
Новосибирск, Россия*

Процессы метилирования в клетке играют важную роль в таких процессах метаболизма, как биосинтез пуриновых нуклеотидов и регуляция активности генов и белков. Эпигенетическое подавление генов-супрессоров опухолевого роста и специфичных В-клеточных генов является важным механизмом развития лимфомы и других гемобластозов. Генетические варианты, которые влияют на процессы метилирования, могут способствовать возникновению лимфомы с помощью гипо- или гиперметилирования протоонкогенов или генов супрессоров опухолевого роста соответственно, или путем вирусной реактивации, а также препятствовать синтезу и репарации ДНК.

Целью работы было изучить влияние аллельных вариантов генов ключевых ферментов фолатного цикла C677T и A1298C гена MTHFR, A2756G гена MTR, A66G гена MTRR, G1958A гена MTHFD1, C1420T гена SHMT1, T833C/844ins68 гена CBS на предрасположенность к развитию неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ). Обследовано 146 больных неходжкинскими злокачественными лимфомами. Контрольную группу составили 549 доноров Новосибирского центра крови. Определение полиморфных вариантов генов MTHFD1 и CBS проводилось методом ПЦР-ПДРФ; генов

MTHFR, MTRR, MTR и SHMT1 – методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК.

В обеих группах распределение генотипов для всех исследуемых полиморфных локусов соответствовало распределению Харди-Вайнберга. Не выявлено статистически значимых различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов генов MTHFR, MTRR, CBS, SHMT1 между больными НХЗЛ и контролем. Для полиморфного локуса G1258A гена MTHFD1 выявлена ассоциация мутантного 1958A-аллеля (OR = 0,578, С.И. [0.415–0.805],  $p < 0,001$ ) и A/A-генотипа (OR = 0,283, С.И. [0.130–0.613],  $p < 0,00079$ ) со снижением риска возникновения агрессивных лимфом. Однонуклеотидная замена G1958A в гене MTHFD1 приводит к аминокислотной замене в формилтетрагидрофолат синтетазном домене фермента MTHFD1 и уменьшает его термостабильность и метаболическую активность [Kohlmeier M., 2005; Christensen K.E., 2009]. Субстратом данного фермента является тетрагидрофолат. Потенциально, накопление этого соединения способствует увеличению концентрации 5,10-метилентетрагидрофолата, что в свою очередь может увеличивать эффективность синтеза тимидилата и метилирования ДНК. Это может препятствовать злокачественной трансформации.

Таким образом, полиморфный локус G1958A гена MTHFD1 вносит вклад в предрасположенность к развитию НХЗЛ, при этом мутантный аллель и генотип обуславливают протективный эффект, влияя на внутриклеточную концентрацию метаболитов фолиевой кислоты.

## **НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИНТРАВАЛЬВУЛИТ КАК ОДНА ИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МАНИФЕСТАЦИЙ ПЕРВИЧНО-ХРОНИЧЕСКОГО СЕПТИЧЕСКОГО ЭНДОКАРДИТА**

<sup>1</sup>Бушманова Г.М., <sup>2</sup>Волков А.М., <sup>2</sup>Кливер Е.Э., <sup>2</sup>Зорина И.Г.

<sup>1</sup>Институт молекулярной патологии и патоморфологии,

<sup>2</sup>Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени акад.

Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия

Первично-хронический септический эндокардит относится к эндогенным заболеваниям, имеющим длительное латентное течение и неблагоприят-

ятный прогноз. Основным ранним морфологическим субстратом болезни является фиброз (склероз), а основной тенденцией – прогрессирующее фиброзирование клапанных и неклапанных эндокардиальных структур с тенденцией формирования стеноза клапанных отверстий. В последнее время отмечается существенное изменение клиники и патоморфологии эндокардитов при приобретенных пороках сердца, что необходимо учитывать при их операционной коррекции.

Целью исследования было выявить частоту встречаемости основных типов воспалительного поражения клапанов сердца у больных с приобретенными пороками сердца на фоне первично-хронического септического эндокардита.

Проведено патоморфологическое исследование клапанов сердца (операционный и аутопсийный материал) у 1962 больных (1151 мужчин и 811 женщин) с клиническим дооперационным диагнозом приобретенного порока сердца на фоне хронического септического эндокардита. Установлено, что наиболее часто встречаемым (55,9%) типом воспаления у таких больных был неспецифический интравальвулит (НИВ). В зависимости от выраженности склеротических и дегенеративных изменений соединительной ткани клапанного эндокарда больные с НИВ (неспецифическим интравальвулитом) были разделены на три группы. I группа – НИВ на фоне небольших склеротических изменений; по выраженности воспаления выделены две подгруппы – слабой (18,2%) и выраженной (2,8%) степени воспаления; средний возраст больных составил  $31,0 \pm 0,9$  лет. II группа – НИВ на фоне выраженного склероза, встречался в 49,1% случаев, средний возраст больных в этой группе –  $37,1 \pm 0,9$  лет. III группа – НИВ на фоне кальциноза (29,9%), средний возраст больных –  $38,2 \pm 0,9$  лет. В этой группе преобладали мужчины, у которых по сравнению с женщинами регистрировалась более выраженная воспалительная реакция.

Следует отметить, что НИВ встречался в митральном клапане чаще, чем в аортальном. В свою очередь, в аортальном клапане чаще наблюдались склеротические изменения эндокарда без внутрисуставчатого воспаления. В целом такие изменения встречались у 34,2% больных с НИВ. Большое внимание при такой патологии следует уделять кровеносным сосудам, которые играют важную роль компенсаторного фактора, улучшающего трофику ткани на определенном этапе патогенеза заболевания. При этом склероз на фоне васкуляризации, встречавшийся чаще в митральном клапане и чаще у женщин, чем у мужчин, обнаруживался в три раза реже варианта бессосудистого склероза. Дегенеративный склероз чаще встречался у пациентов

более старшего возраста ( $40,3 \pm 0,9$  лет), в то время как умеренно выраженный склероз чаще регистрировался у более молодых пациентов ( $33,9 \pm 0,9$  лет).

Таким образом, неспецифический интравальвулит у кардиохирургических больных с приобретенными пороками сердца характеризуется хроническим течением воспалительного процесса и выраженными склеротическими дегенеративно-кальцинозными изменениями, нарастающими с возрастом и играющими важную роль в морфогенезе вальвулита.

## **АКТИВАЦИЯ SMAD-ЗАВИСИМОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННЕГО ПНЕВМОФИБРОЗА ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1 У МЫШЕЙ**

*Васильева Е.В., Ковнер А.В., Курская О.А., Кожин П.М., Чечушков А.В.  
НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

По имеющимся данным частым осложнением, развивающимся при гриппе А, является ранний фиброз легких (Аникина А.Г. и др., 2013), одним из механизмов которого является эпителиально-мезенхимальная трансформация, ассоциированная со SMAD-сигнальной системой. Целью работы было исследовать морфологические маркеры активации SMAD-зависимого сигнального пути при раннем пневмофиброзе у мышей при гриппе А/Н1N1. Исследование проведено на 80 белых беспородных мышах-самцах 2-х месячного возраста, инфицированных штаммами вируса гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/06/2010 в дозе 1 МЛД<sub>50</sub>, адаптированного в течение шести пассажей. Контролем служили интактные мыши. Сроки наблюдения составили 1, 3, 6, 10, 14, 21, 30 сутки после инфицирования. Исследование проводили с использованием стандартных гистологических окрасок, методов иммуногистохимии и иммунофлуоресценции с применением антител к SMAD2 (Abcam) и антигену вируса гриппа А – Inf A (Abcam).

При патогистологическом исследовании образцов легких мышей, инфицированных вирусом гриппа А/Н1N1, с 1 суток по 30 сутки отмечали нарастающие инфильтративные изменения (преимущественно лимфоцито-макрофагального характера), интерстициальный и альвеолярный отек легких, перитическое расширение сосудов с множественными кровоизлияниями, высокий

процент (от 30% до 50%) тромбированных сосудов микроциркуляторного русла. При этом с 1 по 30 сутки инфекционного процесса отмечали увеличение объемной плотности фиброзной ткани в легких в 2,5 раза.

Одним из механизмов развития раннего пневмофиброза инфекционной этиологии является активация SMAD-сигнальной системы (Heldin C. et al., 1997), которую изучали методом иммуногистохимии. Количество клеток легких, экспрессирующих SMAD2, начиная с 1 суток эксперимента, значительно превосходило контрольные значения. Наибольший процент SMAD2-позитивных клеток составили макрофаги, их количество на 1 и 30 сутки эксперимента было максимальным, превышая аналогичный параметр в контрольной группе более, чем в 9 раз. Наибольшее количество альвеолоцитов с экспрессией исследуемого маркера регистрировали на 1 и 21 сутки, значение которых были выше, чем у мышей контрольной группы более, чем в 5 раз. В меньшей степени наблюдали экспрессию SMAD-маркера в эндотелиоцитах и фибробластах с превышением значений у интактных животных в 3 раза. Необходимо отметить, что динамика изменения количества SMAD2 – позитивных клеток легочной ткани имела прямую корреляционную зависимость от числа клеток легких (макрофагов, эндотелиоцитов, альвеолоцитов, фибробластов) с экспрессией маркера к антигену вируса гриппа А, которые регистрировали на всех сроках исследования. Для макрофагов, альвеолоцитов и фибробластов была выявлена сильная степень корреляции ( $r = +0,7$ ;  $r = +0,6$ ;  $r = +0,6$  соответственно). Вероятно, персистенция вируса гриппа А явилась триггером для активации SMAD-индуцированного фиброза.

Корреляционный анализ между объемной плотностью фиброзной ткани в легких инфицированных мышей и численной плотностью клеток с экспрессией SMAD2 выявил сильную корреляционную связь для SMAD2 – позитивных макрофагов, альвеолоцитов и фибробластов ( $r = +0,82$ ;  $r = +0,68$ ;  $r = +0,78$  соответственно). Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при гриппе А в легких млекопитающих (мышей) наблюдается вирус-индуцированная активация SMAD – сигнальной системы, как одного из механизмов раннего фиброза легких.

# **РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКИЙ МЕТОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

<sup>1,2</sup> *Вершинина А.А.,* <sup>3</sup> *Неймарк А.И.,* <sup>2</sup> *Ильинская Е.В.,* <sup>2</sup> *Захарова Л.Н.*

<sup>1</sup> *Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск;*

<sup>2</sup> *Городская Клиническая Больница № 1, Новокузнецк;*

<sup>3</sup> *Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул,  
Россия*

Мочекаменная болезнь – одно из наиболее распространенных урологических заболеваний. Грозным ее осложнением является обструктивный пиелонефрит, на долю которого приходится 84% от общего количества случаев острого воспаления почек. Ретроперитонеоскопический метод позволяет удалить конкремент и восстановить отток мочи из почки одномоментно.

Под эндотрахеальной анестезией в положении больного на боку вводится первый троакар по среднеподмышечной линии, подается CO<sub>2</sub> и создается первичная полость движениями оптической трубки. Мобилизуется брюшина и обнажается поперечная мышца. Под контролем камеры устанавливаются два эндопорта по переднеподмышечной линии в подреберье и над подвздошной костью. Брюшина отводится медиально, выделяется поясничная мышца, вскрывается фасция Герота. Обнажается мочеточник на границе верхней и средней трети. Далее вверх по нему находятся лоханка, почка. Мочеточник вскрывается над камнем, который удаляется целиком. В случае локализации конкремента в пиелоуретральном сегменте, производится разрез на лоханке. На мочеточник, лоханку накладывается 1 шов викрилом 3–0. Операция заканчивается дренированием забрюшинного пространства. Такой доступ позволяет локализовать возможные урины и гематомы в забрюшинном пространстве, особенно в случае наличия инфицированной мочи, снижается риск травматизации внутренних органов, а так же он является более привычным для уролога.

На базе урологических отделений Городской клинической больницы № 1 г. Новокузнецка в период с 2011 по начало 2015 г. этим методом было прооперировано 55 пациентов, из них 35 мужчин, 20 женщин. Возраст пациентов варьировал от 23 до 87 лет (в среднем – 46 лет). Все пациенты поступали с гипертермией, болевым симптомом, воспалительными изменениями в общих анализах крови и мочи, у 17 пациентов были повышены уров-

ни мочевины и креатинина. При бактериологическом исследовании мочи были высеяны *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*. По УЗИ, урограммам были выявлены р-контрастные конкременты, расширение мочевых путей. Размер камня составлял от 8 до 17 мм, среднее значение – 10 мм. У 46 больных обструкция была на уровне верхней и средней трети мочеочника, у 9 человек конкремент находился в пиелоуретральном сегменте. Оперативное вмешательство проводилось в 1-е сутки госпитализации. Среднее время операции – 60 мин. Кровопотеря составляла от 5 до 60 мл.

Все операции закончились успешно, конверсий не было. В послеоперационном периоде пациенты получали посимптомное лечение, антибактериальная терапия проводилась цефалоспоридами III поколения. Наркотические анальгетики не требовались. Сроки нормализации температуры тела в послеоперационном периоде: 1-е сутки – 35 человек, 2-е сутки – 14 человек, 3-и сутки – 3 человека, 4-е сутки – 4 человека. Нормализация показателей общего анализа крови произошла в сроки от 1 до 9 сут (в среднем – 3 сут). За время наблюдения в стационаре лейкоцитурия исчезла у 39 пациентов. Показатели мочевины и креатинина пришли в норму через 1–4 сут после операции. Срок стояния страхового дренажа в забрюшинном пространстве составил от 2 до 10 сут, средний показатель – 4,7 сут. Швы снимали на 6-е сутки после операции. Среднее число послеоперационных койко-дней – 8.

## **АДАПТАЦИОННАЯ ПЕРЕСТРОЙКА КОРОНАРНЫХ МИКРОСОСУДОВ В УСЛОВИЯХ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА**

<sup>1</sup> Волков А.М., <sup>1</sup> Казанская Г.М., <sup>1</sup> Кливер Е.Э., <sup>1</sup> Мурашов И.С.,

<sup>2</sup> Лушников Е.Л.

<sup>1</sup> Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад.

Е.Н.Мешалкина,

<sup>2</sup> Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия

Новорожденные и дети до полутора лет, характеризующиеся морфофункциональной незрелостью миокарда, по мнению ряда исследователей, более



подвержены реперфузионной травме, сопряженной с активизацией свободно-радикальных процессов, чем взрослые пациенты, что делает актуальным анализ этих процессов при кардиохирургических вмешательствах. Цель исследования: анализ динамики показателей состояния процессов липопероксидации и антиоксидантной системы миокарда и ультраструктурных характеристик пропускной способности коронарных микрососудов (МС) у детей с врожденным пороком сердца (ВПС) в возрасте до 1,5 на этапах хирургической коррекции в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Электронно-микроскопический анализ МС правого предсердия и биохимические исследования крови притекающей и оттекающей от миокарда проводили у 12 пациентов, оперированных по поводу ВПС в условиях ИК в режиме умеренной ( $33-34^{\circ}\text{C}$ ) гипотермии и защиты миокарда раствором «Кустодиол». Средний возраст больных составил  $14,7 \pm 1,7$  месяцев. Биоптаты миокарда получали: I – перед окклюзией аорты при температуре в прямой кишке  $33,6 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; II – на 30-й минуте восстановления кровотока в коронарном русле (после тотальной ишемии сердца длительностью  $44,5 \pm 5,8$  мин) при ректальной температуре  $36,7 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ . Забор крови проводили из артериальной магистрали аппарата ИК и коронарного синуса (КС) на тех же этапах операции. Также образцы крови получали в начале операции из венозного катетера и периферической артериальной канюли (исходный этап).

На I этапе в миокарде у детей раннего возраста выявлялось приблизительно равное количество МС с открытым и закрытым просветом ( $55,02 \pm 6,45$  и  $44,98 \pm 6,45\%$ , соответственно). В популяции МС с щелевидным просветом преобладали капилляры, закрытые регуляторными механизмами сужения просвета ( $33,74 \pm 6,01\%$ ). Из них спавшиеся МС составляли  $16,51 \pm 3,10\%$ , а закрытые ядром эндотелиальной клетки (ЭК) –  $20,93 \pm 3,33\%$ . Концентрация малонового диальдегида (МДА) не превышала исходных значений. Не выявлялась активность каталазы, тогда как уровень церулоплазмينا снижался по сравнению с исходными данными, как в артериальной крови, так и в крови из КС. На II этапе статистически значимо относительно первого этапа снижалось количество открытых МС. В группе МС с щелевидным просветом преобладали капилляры, выключенные из кровотока регуляторными механизмами ( $42,55 \pm 6,68\%$ ), а закрытые ядром ( $25,82 \pm 3,94\%$ ) встречались чаще, чем спавшиеся капилляры ( $16,73 \pm 3,63\%$ ). Повышалась концентрация МДА в артериальной крови в сравнении как с исходным, так и с первым этапом ( $p < 0,05$ ). Аналогично увеличивался и уровень каталазы как в артериальной крови, так и в крови из КС ( $p < 0,05$ ). При этом уровень церулоплазмينا не изменялся относительно I этапа исследования и сохранялся на низком уровне ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, изменения динамики активации процессов ПОЛ и системы антиперекисной защиты, на этапах коррекции ВПС у детей раннего возраста носят однонаправленный характер и характеризуются нарастанием концентрации МДА, активности каталазы, снижением уровня церулоплазмينا. Ишемические и реперфузионные нарушения свободнорадикального гомеостаза миокарда являются факторами повреждения пропускной способности коронарных МС в раннем реперфузионном периоде, что вносит вклад в развитие послеоперационной сердечной недостаточности.

## **СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ И ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ЦИТОХРОМА P450 НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСОВ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ RLS МЫШЕЙ**

*Воронина Е.И., Агеева Т.А.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Система микросомального окисления является эволюционно выработанным защитно-приспособительным механизмом и включает в себя систему цитохромов, осуществляющих процессы окисления химических соединений и детоксикации. Ключевая роль в этом принадлежит цитохрому P450, максимальная концентрация которого обнаруживается в микросомальном аппарате гепатоцитов. Современное лечение гемобластозов основано на курсовом введении противоопухолевых средств, метаболизирующихся в печени, в связи с чем представляет интерес оценить морфо-функциональное состояние печени и содержание P450 в процессе повторяющихся введений комплекса цитостатиков.

Исследование проведено на мышах линии СВА, которым перевивали мышиную лимфому RLS (Каледин В. И., 2006). Суспензию клеток опухоли ( $2 \times 10^5$  кл/мл), трансплантировали внутримышечно в заднюю лапу, через 7 суток роста опухоли животным вводили комбинацию цитостатиков по схеме СНОР (циклофосфан -50 мг/кг, доксорубицин – 4мг/кг, винкристин – 0,1мг/кг, преднизолон – 5мг/кг). Провели 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) с интервалом 7 дней. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 3-и, 7-е сутки после каждого введения комплекса цитостатиков.

На гистологических срезах печени, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали объемную плотность дистрофически измененных гепатоцитов и некрозов гепатоцитов, численную плотность двуядерных гепатоцитов. На дополнительных парафиновых срезах с использованием антитела Cytochrome P450 («Abcam», Англия) проводили иммуногистохимическое определение уровня экспрессии изоформы 2D6 P450 в гепатоцитах с расчетом индекса мечения (ИМ) – числа позитивно окрашенной цитоплазмы гепатоцитов на 100 клеток.

В печени животных на фоне четырехкратного введения цитостатиков выявили прогрессирующее нарастание деструктивных процессов – нарушение балочного строения, внутридольковые очаги некроза, белковую дистрофию гепатоцитов. По сравнению с показателями до начала лечения после проведения 4-го курса ПХТ доля гепатоцитов в состоянии дистрофии увеличилась в 1,5 раза, объемная плотность некрозов гепатоцитов увеличилась в 1,6 раза, количество двуядерных гепатоцитов снизилось. При этом ИМ цитохрома P450 в гепатоцитах до лечения составил  $19,9 \pm 1,36\%$ , далее на фоне курсов ПХТ он снижался: после 1-го курса составил  $11,0 \pm 0,86\%$ , после 2-го –  $7,0 \pm 0,56\%$ , после 3-го –  $2,0 \pm 0,25\%$ , после 4-го –  $1,7 \pm 0,16\%$ , снизившись в итоге в 11 раз.

Выявленное снижение содержания цитохрома P450 в гепатоцитах на фоне проведения курсов ПХТ свидетельствует об истощении системы микросомального окисления на фоне введения комплекса цитостатических препаратов и предполагает ухудшение условий метаболизма лекарственных веществ в печени в процессе дальнейшего лечения. Полученные данные определяют необходимость дальнейшего развития этого направления исследований для совершенствования терапевтической тактики, снижения побочных эффектов цитостатических препаратов, повышения эффективности лечения онкозаболеваний.

# **РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ В КОРРЕКЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (НА ПРИМЕРЕ «СЕЛЕНОФАНА»)**

***Гайдарова А.П., Корощенко Г.А., Кандалинцева Н.В., Айзман Р.И.***

*Новосибирский государственный педагогический университет,  
Новосибирск, Россия*

Для коррекции углеводного обмена при его нарушениях нередко в качестве симптоматических средств используются антиоксиданты (И.П. Бондарь, В.В. Климентов, 2001). Одним из новых антиоксидантов является «Селенофан», в структуре которого присутствуют фенольные и селенидный фрагменты, что позволяет, воздействуя на разные пути генерации активных форм кислорода, эффективно защищать клетки от окислительных повреждений.

В работе изучено влияние антиоксиданта «Селенофан» на углеводный обмен у крыс линии Wistar. Все животные были поделены на 4 группы: первая (К; n=9) и вторая (К+АО; n=7) группы являлись контрольными, которые составляли здоровые животные. Крысам третьей (СД; n=9) и четвертой (СД+АО; n=11) групп вводили в межлопаточную область 10% раствор аллоксана из расчёта 0,1 мл/100 г массы тела для моделирования сахарного диабета, в то время как животным первой и второй групп вводили физиологический раствор в том же объеме. За неделю до введения аллоксана и на протяжении 1-й недели после введения животным 2-й и 4-й групп вводили масляный раствор антиоксиданта «Селенофан» *per os* один раз в сутки в дозе 0,1 мл/100 г. массы тела. Все группы животных находились в стандартных условиях вивария без ограничения потребления воды и пищи.

Установлено, что на 1-е сутки после инъекции аллоксана содержание глюкозы в крови животных 3-ей группы было достоверно выше, чем в контроле, что свидетельствовало о развитии сахарного диабета, тогда как на фоне перорального введения «Селенофана» у крыс 4-ой группы содержание глюкозы в крови было достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями крыс 3-ей группы ( $K - 5,0 \pm 0,12$ ;  $K+AO - 3,9 \pm 0,12$ ;  $CD - 18,3 \pm 0,18^*$ ;  $CD+AO - 3,7 \pm 0,16$  ммоль/л). Полученный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Во 2-ой группе введение антиоксиданта «Селенофан» не вызвало существенных различий от контрольных значений концентрации глюкозы в крови по сравнению с 1-ой группой.

Для выяснения механизма менее значительной гипергликемии у крыс с СД на фоне приема АО «Селенофан» на 6 сутки эксперимента у всех животных под эфирным наркозом забирали образцы тканей печени для изучения уровня гликогена с помощью ШИК-реакции по Мак-Манусу. В 3-ей группе уровень гликогена в печени (мг/100 г влажного веса) был достоверно ниже (СД- $457,6 \pm 33,93^*$ ) показателей контрольной группы (К- $888,6 \pm 45,17$ ). Вероятно, это обусловлено нарушением синтеза гликогена при СД в результате снижения активности гликогенсинтазы и ослабления процессов окисления глюкозы вследствие дефекта в пируватдегидрогеназном комплексе (Согуйко Ю.Р., 2013). В ткани печени крыс 2-ой и 4-ой групп, которым вводили «Селенофан», было отмечено повышение уровня гликогена по сравнению с контрольной и другими экспериментальными группами. (К+АО –  $1038,26 \pm 75,73^*$ ; СД+АО –  $1403,47 \pm 71,96^* \Delta$  мг/100 г влажного веса).

Таким образом, в условиях сахарного диабета антиоксидант «Селенофан» оказывал выраженное гипогликемическое действие, вероятно, вследствие активации процесса гликогенеза, что подтверждает целесообразность его использования в комплексной терапии изучаемой патологии.

**Работа выполнена в рамках государственного задания на оказание услуг (код проекта 3111)**

## **ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС И В АДОЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ОТБОРЕ ПО ПОВЕДЕНИЮ**

*Гербек Ю.Э., Гулевич Р.Г., Шихевич С.Г., Кожемякина Р.В.,*

*Оськина И.Н.*

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

Одним из наиболее ярких эффектов отбора на отсутствие агрессивно-оборонительной реакции по отношению к человеку («ручное» поведение) серых крыс было значительное снижение кортикостеронового ответа на стресс по сравнению с агрессивными крысами, селекционируемыми на противоположную реакцию на человека (Дыгало и др., 1985; Plyusnina, Oskina, 1997). Эти различия были сопряжены с повышенным количеством рецептора глюкокортикоидов (ГР) и его мРНК в гиппокампе у «ручных»

крыс по сравнению с агрессивными (Оськина и др., 2008), что, по-видимому, обеспечивало усиление глюкокортикоидной обратной связи. Однако на этапе селекции с 70-го поколения отбора данные различия нивелировались, несмотря на сохранившуюся разницу в уровне агрессии и в базальном уровне кортикостерона в крови. Ранее было показано, что эти различия в базальной концентрации гормона устанавливаются в подростковый период развития (Оськина и др., 2000), когда гипофизарно-надпочечниковая система (ГНС) характеризуется продолжением созревания (Romeo, McEwen, 2006; Romeo, 2010). Целью данной работы было оценить активность гипофизарно-надпочечниковой системы в подростковый период у «ручных» крыс по сравнению с агрессивными на данном этапе селекции.

Исследования проводились на зрелых и 35-дневных самцах серых крыс (*Rattus Norvegicus*) 76–78-го поколения отбора на «ручное» и на агрессивное поведение по отношению к человеку. Уровень кортикостерона в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Corticosterone EIA ALPCO ( $n=10-12$  крыс в каждой группе). Количество мРНК ГР в гиппокампе и мРНК кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) определяли методом количественной ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием циклофилина А в качестве гена сравнения ( $n=5$  крыс в каждой группе).

Уровень гормона сразу после окончания стресса у обеих линий крыс в возрасте 35 дней достоверно повышался по сравнению с базальным, причем у «ручных» крыс он был почти в 2 раза ниже, чем у агрессивных крыс ( $p<0.001$ ). Различий в стресс-индуцированном уровне кортикостерона в крови взрослых «ручных» и агрессивных крыс из 76–78-го поколений отбора по поведению обнаружено не было.

В тоже время, в гиппокампе 35-дневных ручных крыс мРНК ГР был выше, чем у агрессивных в 1,3 раза ( $p<0,01$ ), тогда как у взрослых крыс эти различия исчезают. Т.к. ГР в гиппокампе участвуют в глюкокортикоидной обратной связи, этими изменениями у взрослых, вероятно, можно объяснить исчезновение различий в стресс-ответе между «ручными» и агрессивными животными. Тем не менее, в гипоталамусе взрослых «ручных» крыс обнаружено меньшее количество мРНК КРГ в 1,3 раза по сравнению с агрессивными ( $p<0,01$ ). При стресс-ответе синтез КРГ, а значит, и кортикостерона ингибируется через участие ГР гиппокампа и гипоталамуса в глюкокортикоидной обратной связи (de Kloet, 2000). Вероятно, существующие различия в экспрессии гена КРГ связаны не с ГР, а с минералокортикоидными рецепторами, играющими ключевую роль в регуляции именно базального уровня кортикостерона (de Kloet, 2000). Полученные данные

ясно указывают на динамичность процесса отбора, основные морфофизиологические результаты которого были получены в течение первых 10–12 поколений.

**Работа выполнена по бюджетному проекту VI.53.2.4.**

## **ИЗУЧЕНИЕ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА У ДИКИХ ПТИЦ НА ТЕРРИТОРИИ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА.**

**<sup>1</sup> Глушенко А.В., <sup>1</sup> Юрченко К.С., <sup>1,2</sup> Шестопалов А.М.**

**<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,**

**<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия**

Болезнь Ньюкасла (БН) является одним из самых опасных заболеваний птиц. Вирус болезни Ньюкасла или APMV-1 (Avian Paramyxovirus 1) принадлежит к семейству парамиксовирусов (Paramyxoviridae), роду Avulavirus. К нему восприимчивы около 250 домашних и диких видов птиц. Дикie перелетные птицы, которые являются естественным резервуаром вируса, распространяют вирус БН на значительные расстояния. Он причиняет огромный вред сельскому хозяйству и наносит серьезный экономический ущерб, который складывается из высокой заболеваемости птицы (до 100%), высокой летальности (до 90%) и больших затрат, связанных с проведением карантинных мероприятий. Информация о возникновении вспышек БН ежегодно регистрируется во многих странах.

Целью нашей работы явилось создание коллекции вирусов БН, выделенных от диких птиц. В ходе работы было собрано 4443 образцов от диких птиц 11 отрядов на территории Алтайского края, Новосибирской и Амурской областей, Республики Казахстан, Якутии и о.Сахалин. Из общего количества образцов выделен 41 штамм вируса БН от птиц, относящихся к отрядам гусеобразные, воробьинообразные, ржанкообразные, голубеобразные. Наибольшее количество штаммов коллекции было выделено от диких перелетных птиц отряда гусеобразные (34 штамма). Изучены основные вирусологические и молекулярно-биологические свойства штаммов. Результаты исследования показали, что на территории Западной Сибири и Дальнего Востока вирус БН активно циркулирует у диких перелетных птиц. На основании филогенетического ана-

лиза было показано, что выделенные в ходе данной работы штаммы относятся к генотипу 7 генетического класса 2, данный генотип является эндемичным для Юго-Восточной Азии и Южной Африки, наиболее близкие штаммы были ранее выделены на территории Юго- Восточной Азии.

Таким образом, дикие птицы отрядов гусеобразные и ржанкообразные являются резервуаром вируса БН и могут занести патогенные варианты этого вируса на территорию России. Данный факт указывает на необходимость проведения мониторинга вируса БН у диких птиц и учета полученной информации при планировании и проведении противозoonотических мероприятий.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА И ЛИЗОСОМ КЛЕТОК СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ДИСЛИПИДЕМИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ПОВТОРНЫМ ВВЕДЕНИЕМ МЫШАМ ПОЛОКСАМЕРА 407**

***Гончарова Н.В., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Авроров П.А.,  
Локтев К.В., Короленько Т.А.***

*НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия*

Введение полоксамера 407 (Р-407) рассматривают как фармакологическую модель триглицеридемии и холестеролемии у мышей, однако значительное повышение показателей липидного профиля существенно превосходит аналогичные данные у человека при атеросклерозе.

Цель работы – исследовать влияние дислипидемии, вызываемой введением Р-407, на клеточный состав и состояние лизосом клеток селезенки у мышей. Объектом исследования были самцы мышей СВА массой 22–25 г, возраст 2,5–3 месяца. Р-407 (Pluronic F-127, Sigma, USA) вводили однократно в дозе 300 мг/кг, внутривентрально, дважды в неделю в течение 30 сут. Животных забивали 24 ч спустя после последней инъекции препарата (выраженная липемия) и через 4 и 10 сут. после последней инъекции Р-407 (при постепенной нормализации показателей).

Изменения липидного профиля включали повышение концентрации холестерина, атерогенных липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, наиболее выраженные 24 ч спустя последней инъекции Р-407, который, накапливаясь в купферовских клетках печени, стимулирует эти клет-



ки, а также макрофаги селезенки (отмечено увеличение массы и клеточного состава селезенки спустя 24 ч). Отмечена связь изменений клеточного состава селезенки с нарушениями атерогенных фракций и субфракций липопротеинов сыворотки крови мышей при дислипидемии.

Индекс массы селезенки повышен спустя 24 ч и 4 сут. после последнего введения Р-407, а индекс массы тимуса – повышен только спустя 10 сут. Отмечено увеличение клеточного состава селезенки спустя 4 и 10 сут. и тимуса в эти же сроки. В гомогенате селезенки увеличена активность катепсина D, отражающего повышенную протеолитическую активность клеток селезенки, вероятно, за счет притока макрофагов.

Применяли метод конфокальной лазерной сканирующей микроскопии с использованием микроскопа LSM510 Meta (Karl Zeiss). Судя по накоплению витального красителя акридинового оранжевого лизосомами (прижизненное окрашивание выделенных клеток селезенки – спленоцитов и макрофагов), зеленое свечение снижается с 4 по 10 сут, что совпадает с данными по снижению апоптоза и отсутствию окислительного стресса на данной модели, и указывает на возможное снижение проницаемости лизосомной мембраны. Одновременно на тех же сроках происходит снижение интенсивности красного свечения. Полученные результаты можно трактовать как снижение способности лизосом к накоплению красителя из-за нарушения функционирования помпы, локализованной в мембране лизосом, возможно за счет развития синдрома накопления внутри лизосом (липидами и самим Р-407).

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ  
В АДАПТАЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-  
АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ  
К СТРЕССОВОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ  
У СТАРЫХ ОБЕЗЬЯН: УВЕЛИЧЕНИЕ ТОНУСА  
ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
АССОЦИИРОВАНО С ДЕПРЕССИВНОПОДОБНЫМ  
И БЕСПОКОЙНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ**

*Гончарова Н.Д.*

*НИИ медицинской приматологии, Сочи, Россия*

Адаптация к стрессу имеет первостепенное значение для жизни и здоровья млекопитающих, включая обезьян и человека, а гипоталамо-гипо-

физарно-адреналовая система (ГГАС) является одним из ее механизмов. Различные исследователи отмечали расстройства в адаптации к стрессу при старении и регуляторную роль аргинина вазопрессина (АВП) в этом процессе (Goncharova et al., 2008, 2013, 2014; Petrides et al., 1997). Однако выраженность нарушений возрастных адаптационных процессов носит индивидуальный характер. Целью исследования явилось изучение индивидуальных различий реакции ГГАС на острое стрессовое воздействие и ее вазопрессинергической регуляции у старых обезьян.

В экспериментах использовали старых (21–27 лет) физически здоровых самок макак резус (*Macaca mulatta*) с разным типом адаптивного поведения: 4 животных со стандартным (контрольным) поведением и 3 животных с аномальным поведением (2 с депрессивноподобным синдромом и 1 с беспокойным поведением). У всех животных оценивали реакцию ГГАС с помощью 4-х тестов: ограничения подвижности, инсулин-индуцированной гипогликемии, внутривенного введения АВП и внутривенного введения кортиколиберина. Кроме того, животному с беспокойным поведением (с максимальным ответом ГГАС на стрессовое воздействие) проводили тест с инсулином во второй раз, через 30 мин после внутривенного введения антагониста вазопрессинового V1b рецепторов.

Мы обнаружили, что наиболее выраженные расстройства ГГАС в условиях острого стресса характерны для старых животных с депрессивноподобным и беспокойным поведением и, по-видимому, обусловлены повышенным тонусом вазопрессинергической системы в регуляции стресс реактивности ГГАС.

**Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №15–04–07896**

## **ФИТОТЕРАПИЯ В ОПТИМИЗАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ И СТРУКТУРЫ ЛИМФОУЗЛА НА ПОЗДНЕМ ЭТАПЕ ОНТОГЕНЕЗА**

***Горчакова О.В.***

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, Россия*

В патогенезе возрастной трансформации лимфоузла недостаточно изучена роль микроэлементов (Авцын А.П. и др., 1991; Кудрин А.В. и др.,

2000; Луговая Е.А., 2002; Горчакова О.В. и др., 2013, 2014). Без установления связи между микроэлементами и структурой лимфоузла нельзя понять механизмы повышения неспецифической резистентности и обосновать возможности фитокоррекции на этапе позднего онтогенеза.

Цель исследования – изучить микроэлементный профиль брыжеечного лимфоузла во взаимосвязи с его структурно-функциональными зонами в разные периоды онтогенеза и после фитотерапии.

Эксперимент проведен на 160 белых крысах-самцах разного возраста (3–5 месяцев и 1,5–2 года). Брыжеечные лимфоузлы исследованы гистологическим методом. Методом рентгенфлюоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения определены микроэлементы антиоксидантного ряда (Mn, Fe, Cu, Zn, Se) в брыжеечном лимфоузле. Проведена оценка в разные периоды онтогенеза влияния оригинального фитосбора. Основными активно действующими веществами фитосбора являются флавоноиды (рутин), арбутин, микроэлементы и пищевые волокна. Суточная доза приема фитосбора составляла 0,1–0,2 г/кг.

Результаты показали различие концентрации микроэлементов и их корреляционной связи со структурно-функциональными зонами лимфоузла в зависимости от периода онтогенеза. Возрастные изменения лимфоузла приводят к снижению его защитной функции и сочетаются с дисбалансом микроэлементов. Дисбаланс проявляется в избыточности Mn и дефицитности Fe, Zn и Se. Одновременно имеют место разные по силе и приоритетности связи микроэлементов со структурно-функциональными зонами лимфоузла. Итогом является снижение функциональной активности лимфоузла и, как следствие, неспецифической резистентности организма на позднем этапе онтогенеза.

Применение фитотерапии на позднем этапе онтогенеза обеспечивает прогрессивный морфогенез за счет усиления пролиферации и дифференцировки лимфоидных клеток, увеличения структурно-функциональных зон и синусной системы. При этом достигается оптимизация микроэлементного статуса, так как прием фитосбора приводит увеличение железа (в 1,32 раза), меди (в 1,36 раза), цинка (в 1,2 раза) в лимфоузле старых животных, что приближает содержание этих микроэлементов к значениям, имеющим место у молодых животных. Повышение концентрации микроэлементов при приеме фитосбора является благоприятным для нормального функционирования лимфоидных клеток (Garofalo J.A. et al., 1979; Joffe G. et al., 1981). Остается только избыточность содержания марганца в лимфоузле. Фитотерапия на позднем этапе онтогенеза повышает дренажно-детоксика-

ционную и иммунную функции лимфоузла. Положительный лимфотропный эффект фитотерапии на структуру и функцию лимфоузла старых животных связан с микроэлементным статусом и реализуется через усиление компенсаторно-приспособительных процессов.

Таким образом, представлены доказательства целесообразности применения фитотерапии у лиц пожилого и старческого возраста, нуждающихся в устранении дисмикроэлементоза и повышении иммунной резистентности. Установление роли микроэлементов в развитии возрастной трансформации лимфоидной ткани способствует пониманию патогенеза и возможности регуляции компенсаторно-приспособительных процессов в обеспечении терапии и профилактики старения лимфоидной ткани.

## **СТРУКТУРНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА В РЕЗУЛЬТАТЕ ОЗОНО- И ФИТОТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ПОЗДНЕГО ОНТОГЕНЕЗА**

*Горчакова О.В., Горчаков В.Н.*

*Новосибирский государственный университет,  
НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, Россия*

Представляется актуальным изучение строения лимфатического узла как инструмента управления регионарным гомеостазом применительно к пожилому и старческому возрасту (Бородин Ю.И., 2011). При этом принципиальным становится управление состоянием лимфатической системой, исходя из морфологических эквивалентов компенсации и адаптации лимфоидной ткани на стадии позднего онтогенеза. Среди средств, влияющих на иммунную и дренажно-детоксикационную функции лимфатического узла, особого внимания заслуживают озono- и фитотерапия (Горчаков В.Н. и др., 2002, 2013; Корсун В.Ф. и др., 2007; Бородин Ю.И., 2011).

С возрастом происходит изменение площади структурно-функциональных зон пахового и брыжеечного лимфатических узлов, ответственных как за клеточный, так и за гуморальный иммунитет, что приводит к снижению резистентности. При этом формируется недостаточность клеточного звена иммунитета, судя по занимаемой площади Т-зонами и численной плотности лимфоидных клеток в лимфатическом узле старых животных.

Снижение гуморального иммунитета связано с уменьшением площади и числа лимфоидных узелков с герминативным центром. Очевидно, что лимфатический узел отражает состояние функциональной перегрузки при определенной морфологической картине, не позволяющей обеспечить неспецифическую резистентность к действию неблагоприятных факторов внешней среды на этапе позднего онтогенеза из-за склерозирования и снижения процессов лимфопоэза.

Анализ полученных данных показал, что озono- и фитотерапия обладают иммуномодулирующим эффектом на структурно-функциональные зоны лимфатического узла. Сочетание озonoаппликации с приемом биоактивного фитосбора вносит свой вклад в изменение структурно-функциональных зон пахового лимфатического узла. На фоне озono- и фито коррекции у старых животных в лимфатическом узле отмечено статистически значимое уменьшение площади коркового плато (в 1,3 раза), площади мозгового синуса (в 1,8 раза) на фоне увеличенного размера отдельных мягкотных тяжей и площади лимфоидных узелков с герминативным центром (в 1,8 раза). Соотношение лимфоидных узелков с герминативным центром и без него имеет высокое значение, что отражает степень активной лимфопролиферации в герминативном центре. Уменьшение средних показателей площади паракортеса может сочетаться с его гиперплазией в структуре лимфатического узла. Озono- и фитотерапии на позднем этапе онтогенеза усиливают процессы, приводящие к фрагментации лимфатического узла за счет обособления выступающих отделов коркового вещества. Усиление лимфопролиферации сопровождается процессом лимфоадеиногенеза, когда происходит образование новых лимфоидных узелков (фолликулов) внутри лимфатического узла и за его пределами. Образование новых лимфоидных структур следует рассматривать, как компенсаторно-приспособительную реакцию на этапе позднего онтогенеза, что важно для повышения иммунного статуса и неспецифической резистентности организма.

Таким образом, применение озono- и фитотерапии приводит к усилению неолимфогенеза с повышением иммунного потенциала и дренажной функции лимфатического узла, претерпевшего возрастные изменения, что важно учитывать в программах эндозкологической реабилитации и антистарения.

# **ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТИРОВАННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРО- АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА**

*Грибанов А.В., Депутат И.С., Большевидцева И.Л.  
Северный (Арктический) федеральный университет  
имени М.В. Ломоносова, Архангельск, Россия*

Известно, что проживание в условиях Севера можно рассматривать как жизнь при дополнительных функциональных нагрузках, что, в конечном счете, формирует качественно новое состояние организма – адаптированность, которое достигается ценой определенной биосоциальной платы. Неблагоприятные условия Севера оказывают свое влияние на деятельность головного мозга. Наиболее уязвимым к воздействию этих факторов оказывается организм пожилого человека. В этой связи все большую актуальность приобретают исследования функционального состояния головного мозга пожилого человека на Севере, его энергетического обмена, так как даже минимальные изменения церебрального энергетического обмена повышают чувствительность мозга к различным повреждающим факторам.

Достоверно оценить энергетический метаболизм мозга позволяет метод регистрации постоянных потенциалов, которые представляют собой медленно меняющийся устойчивый потенциал милливольтного диапазона, один из видов сверхмедленных физиологических процессов. Данный метод позволяет произвести оценку суммарных энергозатрат мозга и его отдельных областей, определить зависимость кислотно-щелочного равновесия и рН-среды структур головного мозга и взаимосвязь постоянного потенциала и кислотно-щелочного равновесия мозга.

Регистрация и анализ уровня распределения постоянного потенциала (УПП) головного мозга проводили с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейроэнергометр-КМ» (Москва, Россия) у 97 женщин в возрасте 55–74 лет. УПП регистрировали в монополярных отведениях. Полученные характеристики распределения УПП сравнивали со среднестатистическими нормативными значениями для лиц пожилого возраста, встроенными в программное обеспечение комплекса «Нейроэнергометр-КМ».

При анализе полученных данных было выявлено увеличение фоновых показателей метаболизма по основным отделам головного мозга у женщин исследуемой группы. Большинство показателей распределения УПП

во всех отведениях в сравнении с эталонными значениями, встроенными в «Нейроэнергометр» у пожилых северянок было достоверно выше. Наибольшая разница с нормативными значениями обнаружена в центральных (Cz, Cd, Cs) и теменно-затылочных отведениях (Pz, Pd, Ps, Oz). Выявленная тенденция свидетельствует о функциональном напряжении головного мозга и снижении его резервных возможностей у пожилых женщин. Рост локальных показателей распределения УПП может быть связан с увеличением доли анаэробного окисления, поскольку уровень постоянного потенциала возрастает при накоплении продуктов окисления жирных кислот в мозговой ткани.

Таким образом, повышение показателей распределения УПП можно рассценивать как проявления экологической адаптированности к условиям Севера.

**Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ на 2014–2016 годы № 2025 Северному (Арктическому) федеральному университету имени М.В. Ломоносова.**

## **МОБИЛЬНЫЙ БИОМОНИТОРИНГ В КЛИНИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КРОВООБРАЩЕНИЯ**

*Гришин О.В.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Персональные устройства для мониторинга физиологических параметров жизненно важных функций рассматриваются в качестве основы профилактической медицины XXI века, что обусловлено новыми вызовами, появившимися перед здравоохранением современного постиндустриального общества. Одной из глобальных проблем является одновременное снижение рождаемости с увеличением продолжительности жизни, что повышает нагрузку на систему здравоохранения. В качестве оценки затрат на медицинское обслуживание для пожилых людей в России можно ожидать, что эта сумма в 2015 г составит около 600 млрд рублей. Очевидно, что самые смелые предположения об увеличении этих затрат не смогут обеспечить сохранение здоровья пожилых людей при сохранении прежней парадигмы, в основе которой остаются приоритеты лечения, а не предупреждения заболеваний.

Из этого следует вывод о том, что реальное решение проблемы лежит в плоскости максимального сохранения трудового потенциала старших возрастных групп населения. В Российской Федерации в 2013 году завершена пенсионная реформа, которая стимулирует к позднему обращению за пенсионным пособием. Однако любые попытки добровольного или принудительного (в законодательном плане) увеличения пенсионного возраста не дадут результатов, если постаревшее население окажется неработоспособным. Более того, вынужденная трудовая деятельность пожилых людей, имеющих хронические заболевания, будет способствовать еще большей потере здоровья и инвалидизации с еще большей нагрузкой на здравоохранение.

Очевидно, что пенсионная реформа невозможна без сохранения жизненного ресурса и ресурса здоровья в предпенсионном возрасте. Поэтому необходима Программа, нацеленная на первичную профилактику наиболее распространенных заболеваний, предусматривающая укрепление и сохранение здоровья у населения в среднем возрасте, то есть среди тех кому сейчас 30–49 лет. Однако до сих пор в нашей стране основные расходы направляются на борьбу с уже сформировавшимися заболеваниями, которая относится в основном к населению в возрасте старше 50 лет. Россияне в возрасте 30–49 лет, составляющие около 40 млн. граждан страны, остаются вне зоны действия бюджетных интервенций, хотя именно в этом возрасте формируются функциональные нарушения и патологические процессы и чаще всего в системах дыхания и кровообращения. Попытка в нашей стране реанимировать профилактическую медицину советских времен на базе медицинских центров здоровья, не дает ожидаемых результатов, о чем можно судить по посещаемости этих центров.

В качестве подходов для решения проблемы на Западе разрабатывается модель перехода от централизованной стратегии здравоохранения к стратегии Pervasive Healthcare (всеобъемлющее здравоохранение), ориентированной на персональное профилактическое управление здоровьем. Основанием послужили исследования, доказавшие, что снижение инвалидности и сохранение активного долголетия среди пожилых людей, в основном, связаны с улучшением медицинских технологий и изменением образа жизни. Однако только в последние годы появились технологические условия для «всеобъемлющей» реализации такого подхода путем персонального биомониторинга жизненно важных физиологических параметров с помощью индивидуальных компьютерных устройств.



# РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМ БАЛАНСОМ НА СЛАБОЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ ДЫХАНИЮ

*Гультяева В.В., Гришин О.В., Урюмцев Д.Ю., Зинченко М.И.,  
Гришин В.Г., Устюжанинова Н.В.*

*НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия*

Непрямая калориметрия (измерение скорости легочного газообмена) является золотым стандартом расчета энерготрат человека (Haugen H.A. et al., 2007). В наших предыдущих исследованиях (Гришин О.В., Урюмцев Д.Ю., 2013; Гришин и др., 2014) было обнаружено, что у здоровых испытуемых и больных ХОБЛ семиминутное дыхание ртом через загубник с дополнительным сопротивлением (ДС) приводит к достоверному снижению потребления кислорода и выделения углекислого газа ( $\text{PO}_2$  и  $\text{VCO}_2$ ). Этот факт привлек наше внимание тем, что сопротивление дыханию было достаточно слабым ( $0,4 \text{ см вод. ст.} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$ ) и не вызывало чувство дыхательного дискомфорта. Однако технология проведенного исследования не позволяла оценить динамику легочного газообмена непосредственно после резистивного сопротивления, что оставляло сомнения относительно происхождения выявленного феномена.

В настоящем исследовании у 8 здоровых некурящих добровольцев велась непрерывная запись газообмена в течение 21 минуты: 7 минут без ДС, 7 минут с ДС, 7 минут без ДС. В период восстановления  $\text{PO}_2$  и  $\text{VCO}_2$  достоверно не отличались от исходного состояния. Поскольку при устранении ДС произошел возврат  $\text{PO}_2$  и  $\text{VCO}_2$  к исходному значению, то предположение о том, что снижение  $\text{PO}_2$  при ДС может являться следствием длительного нахождения в состоянии относительного покоя можно отвергнуть. Кроме того, отсутствие компенсаторного подъема  $\text{PO}_2$  и  $\text{VCO}_2$  в период восстановления свидетельствует о том, что за 7 минут дыхания с ДС кислородный долг не был накоплен. Следовательно, зафиксированное снижение газообмена через легкие является отражением снижения скорости энергозапроса в организме.

Возникает вопрос, почему при дыхании ртом дополнительное сопротивление не только является сигналом для дыхательного центра к изменению паттерна дыхания, но и снижает скорость метаболизма. Нами выдвинута гипотеза о том, что снижение газообмена является проявлением физиологической реакции, запускаемой сигналом о возможном нарушении

баланса между доставкой и потреблением кислорода (гипоксия, холод, повышение сопротивления дыхательных путей и др.). Эти сигналы поступают в центральную нервную систему. Ответом является снижение кислородного запроса, что проявляется как падение  $PO_2$  и  $BCO_2$ . Очевидно, что ткани и органы имеют различную способность к снижению энергетических затрат, которая, по всей вероятности, имеет иерархическую зависимость. Возможно, что в случае резистивного дыхания реакция осуществляется за счет снижения оксигенации тканей, в покое не участвующих в выполнении жизненно важных функций – мышц конечностей (Chiappa G.R. et al., 2009). Известно, что снижение энерготрат в покое обнаруживается у здоровых людей во время релаксации на занятиях йогой (Telles S. et al., 2000).

Наша гипотеза совпадает с точкой зрения о существовании функциональной системы регуляции энергетического баланса в организме человека: «Энергетический гомеостаз» (Hochachka P.W. and McClelland G.B., 1997), «Система, контролирующая энергетический метаболизм» (Cloutier M. and Wellstead P., 2009), «Нейроанатомически распределенный контроль энергетического баланса» (Grill H.J. and Hayes M.R., 2012), «Координация респираторной и симпатической активности через ядро одиночного тракта» (Zoccal D.B. et al., 2014).

## **ВИРУСЫ ГРИППА ПТИЦ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ОТ МОРСКИХ И ОКОЛОВОДНЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ**

<sup>1</sup> Гуляева М.А., <sup>2</sup> Алексеев А.Ю., <sup>2</sup> Сивай М.В., <sup>3</sup> Кузнецов В.А.,

<sup>3</sup> Шипулин С.В., <sup>1,2</sup> Шестопалов А.М.

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет,

<sup>2</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск;

<sup>3</sup> Каспийский НИИ рыбного хозяйства, Астрахань, Россия

Инфекции, вызываемые вирусом гриппа А, являются серьезной проблемой, влияющей на здоровье как диких и домашних животных, так и людей. Околоводные птицы являются естественным резервуаром всех подтипов вируса гриппа птиц (ВГП). Предполагается, что именно проникновение новых подтипов вируса или некоторых из его генов от водоплавающих птиц в

популяции других животных, является причиной пандемий гриппа. Очень важно исследование вирусов гриппа, циркулирующих среди морских и околотовных млекопитающих, таких как тюлени, норки, ондатры и т.д., которые, в свою очередь, близко контактируют с околотовными птицами.

В представленном исследовании изучали циркуляцию вируса гриппа в 2 различных резервуарах: побережье Каспийского моря, расположенное в европейской части России и озеро Чаны (Западная Сибирь). В результате мониторинга за популяцией каспийских тюленей (2002–2013 гг.) и популяцией ондатры, обитающей на территории оз. Чаны (2012–2014 гг.) выделили и идентифицировали три штамма ВГП. Два из них, выделенные от тюленей, относятся к низкопатогенным ВГП H4N6 подтипа. Третий был выделен от ондатры и принадлежал ВГП H2N2 подтипа. Все сегменты вирусного генома были секвенированы. Также были проведены аминокислотный и филогенетический анализы. Аминокислотный анализ показал незначительные различия между двумя штаммами H4N6 подтипа, выделенными от тюленей и H4N6, выделенными от птиц. Между собой вирусы, выделенные от каспийских тюленей, отличались на 3 аминокислоты. Такое сходство штаммов может указывать на постоянную циркуляцию H4N6 подтипа в этом регионе. Биологические свойства H4N6 и H2N2 подтипа были исследованы на мышах (Balb / C). В результате исследования было показано, что инфицирование выбранными штаммами H4N6 вызывает заболевание у мышей и репликацию вируса в легких. На 10-й день вирус в легких не обнаруживался. Гистологическое исследование легких, взятых у экспериментальных животных, подтвердило наличие болезни у мышей. В результате экспериментального инфицирования мышей штаммом H2N2, выделенным от ондатры, было обнаружено, что данный вирус не реплицируется в легких экспериментальных животных.

Таким образом, три новых штамма вируса гриппа были выделены от морских и околотовных млекопитающих. Существует вероятность того, что новые варианты вируса, циркулирующие в популяции диких водоплавающих птиц, пересекая видовой барьер могут закрепиться в новых хозяевах. В результате существуют риски появления новых подтипов ВГП в дикой природе, которые, преодолевая межвидовой барьер, будут способны инфицировать не только млекопитающих, но и человека, как это случилось с H7N9 и H5N1.

# **ВЛИЯНИЕ АПОЛИПОПРОТЕИНА А-1 НА СПОНТАННЫЙ И СТАУРОСПОРИН- ИНДУЦИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА**

*Давыденко С.В., Дударев А.Н., Мирошниченко С.М., Городецкая А.Ю.,  
Ткаченко Т.А., Усынин И.Ф.*

*НИИ биохимии, Новосибирск, Россия*

Аполипопротеин А-1 (апо А-1) является основным белком липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), участвующих в транспорте холестерина, гормонов и ксенобиотиков. Снижение концентрации апо А-1 и ЛПВП в плазме крови свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза. Ранее нами было показано, что ЛПВП и апо А-1 значительно повышают скорость биосинтеза белка и ДНК в культуре клеток костного мозга. Учитывая, что состояние кроветворения в костном мозге определяется не только скоростью пролиферации клеток, но и их программируемой смертью нами было исследовано влияние липо(апо)протеинов, стероидных гормонов и их комплексов на спонтанный и стауроспорин-индуцированный апоптоз в культуре клеток костного мозга.

Целью исследования было изучить роль апо А-1 в регуляции апоптоза клеток красного костного мозга *in vitro*. Липопротеины выделяли из плазмы крови человека методом изоплотного ультрацентрифугирования в растворе КВг. Апо А-1 экстрагировали из фракции ЛПВП смесью бутанол-диизопропиловый эфир с последующим высаливанием сульфатом аммония. Полученный белок диализовали против фосфатного буфера и хранили при -20°C. Чистоту апо А-1 оценивали с помощью электрофореза в ПААГ. Клетки костного мозга изолировали из бедренной кости крыс линии Вистар и культивировали при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в RPMI-1640, содержащей 2% эмбриональной сыворотки теленка. Количество апоптозных и некротических клеток оценивали по морфологическим критериям после окраски клеток с помощью Hoechst 33258 и пропидий йодидом. Процент фрагментированной ДНК оценивали как отношение количества экстрагированной ДНК к общему количеству ДНК в клетках. Количество ДНК определяли дифениловым методом по Burton. Качественную идентификацию фрагментов ДНК проводили с помощью электрофореза в агарозном геле.

При культивировании клеток костного мозга в присутствии разных классов липопротеинов (ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП) количество апоптозных

клеток не отличалось от контрольной группы. Однако добавление в культуральную среду апо А-1 сопровождалось снижением количества как апоптотных, так и некротических клеток. Более выраженное снижение данных показателей обнаружено под влиянием комплекса апо А-1-тетрагидрокортисон. В присутствии апо А-1 снижалась также степень фрагментации ДНК в клетках, что является одним из признаков апоптоза клеток. Напротив, инкубация клеток костного мозга, а также моноцитоподобных клеток линии ТНР-1 со стауроспорином приводила к индукции апоптоза. Еще более выраженный эффект обнаружен при совместном добавлении к клеткам стауроспорина и апо А-1. Обнаруженный стимулирующий эффект апо А-1 на стауроспорин-индуцированный апоптоз клеток, вероятно, связан с участием данного белка в связывании и транспорте стауроспорина в клетки костного мозга и ТНР-1. Действительно, анализ тушения флюоресценции триптофана в апо А-1 под влиянием стауроспорина указывает на связывание данного индуктора апоптоза с апо А-1. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования апо А-1 для адресной доставки индукторов апоптоза в высоко пролиферирующие клетки, что является одной из актуальных проблем современной противоопухолевой терапии.

## **ОСОБЕННОСТИ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ РЕАКЦИИ У ЛИЦ 50–79 ЛЕТ**

*Дерябина И.Н., Джос Ю.С, Выучейская М.В.*

*Северный (Арктический) федеральный университет имени  
М.В. Ломоносова, Архангельск, Россия*

В процессе старения имеет место постепенное снижение высших психических функций: восприятия, внимания, памяти, мышления (Braver T.S, 2008). Снижение широкого круга сенсорных и мыслительных способностей выражается, как правило, в снижении скорости обработки информации, объема оперативной памяти, способности к обучению и запоминанию новой информации. Измерение времени реакции в зависимости от степени сложности ситуации показывает, что основная часть сенсомоторной реакции приходится на долю собственно психического звена и даёт возможность рассматривать её как параметр, характеризующий длительность процесса переработки информации (Verhaeghen P, 2008).

Нами обследовано 40 людей 50–79 лет. Все обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от возраста. Первую группу составили лица от 50 до 64 лет (25 человек, средний возраст 60 лет), во вторую группу были включены лица 65–79 лет (15 человек, средний возраст 70 лет).

Проведено исследование времени сложной сенсомоторной реакции выбора и пропорции правильных ответов на зрительный стимул. В качестве зрительных стимулов использовали цветные изображения животных с их названиями в контрастном цвете крупным шрифтом. Изображения предъявляли на экране компьютера, расположенном на расстоянии 90 см. Испытуемые должны были нажимать на кнопку «1» при совпадении названия животного и его изображения, и на кнопку «2» – в противоположном случае. Зрительные стимулы предъявляли с помощью программы E-Prime, где также фиксировалось время реакции и точность. Полученные данные экспортировались далее в компьютерную программу «EZ-диффузионная модель» (Wagenmakers, E.-J et al, 2007) для детального анализа времени реакции (оценивали латентный период). Для статистической оценки данных применяли критерий Манна-Уитни. За критический уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

По результатам исследований выявлено увеличение времени реакции у людей второй группы ( $p = 0,005$ ). Данное время складывается из латентного периода (т.е. времени, непосредственно связанного с переработкой сенсорной информации, её анализом и принятием решения об ответном действии, а также времени по формированию системы команд для управления этим действием) и моторного периода. При изучении составляющих компонентов, нами обнаружено увеличение времени, затрачиваемого на принятие решений у лиц второй возрастной группы ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, люди 65–79 лет затрачивают значительно больше времени для анализа сенсорной информации за счет более длительного процесса принятия решений. Возможно, это связано с общим замедлением процессов обработки информации, развивающемся при нормальном старении. Такое замедление может быть обусловлено снижением количества функционирующих нейронов, нейронных связей или изменением обмена нейромедиаторов (Kerchner, G. A, 2012).

**Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ на 2014–2016 гг. №2025 Северному (Арктическому) федеральному университету имени М.В. Ломоносова.**

# **ВЛИЯНИЕ ФОТОПЕРИОДИЗМА НА ИЗМЕНЕНИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ШКОЛЬНИКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА**

*Джос Ю.С., Грибанов А.В., Багрецова Т.В.*

*Северный (Арктический) федеральный университет  
имени М.В. Ломоносова, Архангельск, Россия*

Условия Европейского Севера предъявляют растущему организму дополнительные требования, способствуя развитию дизадаптивных реакций, в т.ч. и со стороны центральной нервной системы (Н.А. Агаджанян и др. 1996; С.И. Сороко и др. 2006). Сезонные изменения продолжительности светового дня относятся к особым, специфическим климатогеографическим условиям, характерным только для северных территорий (В.И. Хаснулин и др. 2012). Проведено исследование биоэлектрической активности головного мозга у 50 школьников 9–10 лет и 36 школьников 16–17 лет в периоды минимальной, нарастающей, максимальной и убывающей длительности светового дня. В исследовании принимали участие учащиеся общеобразовательных школ Архангельска, родившиеся и постоянно проживающие в условиях Севера. Для регистрации, обработки и анализа биоэлектрической активности головного мозга применяли многофункциональный комплекс «Нейрон-Спектр-4/ВГМ». Активные электроды накладывали в 16 стандартных отведениях в соответствии с международной схемой «10–20». При оценке электроэнцефалограммы (ЭЭГ) выделяли безартефактные отрезки записи, спектр анализировали по дельта- (1,6–4 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа- (8–13 Гц), бета-1 (13–20 Гц) и бета-2 (20–34 Гц) диапазонам.

Доказано, что выраженная сезонная асимметрия фотопериодизма северного региона при сравнении с другими климатогеографическими и гелиомагнитными факторами в большей степени влияет на изменения биоэлектрической активности мозга и приводит к изменениям функционального состояния центральной нервной системы у детей школьного возраста. Для детей-северян младшего школьного возраста характерно повышение активности ритмов всех диапазонов ЭЭГ весной ( $p=0,004$ ), в то время как осенью отмечается преобладание дельта- ( $p=0,002$ ) и тета-активности ( $p=0,002$ ) во всех областях головного мозга. При этом нами доказано, что выявленная динамика амплитудных и спектрально-частотных параметров

ЭЭГ у данной группы детей не обусловлена возрастными изменениями. Среди школьников 16–17 лет выявлено статистически значимое преобладание спектральной мощности медленно частотных диапазонов в периоды увеличения и уменьшения продолжительности светового дня ( $p < 0,001$ ). Полученные изменения могут быть вызваны сенсорной (зрительной) стимуляцией в результате увеличения продолжительности светового дня, что подтверждается нарастанием полной мощности бета-ритма на электроэнцефалограмме. Это доказывает определенную степень ирритации (чрезмерного возбуждения) структур головного мозга в связи с перенапряжением работы функциональных систем, обеспечивающих процессы адаптации к увеличению продолжительности светового дня. Отмечено, что адаптивные перестройки биоэлектрической активности головного мозга происходят в контрастные (весенний и осенний) периоды года. Зимний и летний периоды можно считать более благоприятными для развития головного мозга и формирования познавательной деятельности у школьников-северян. Полученные данные позволяют сформировать научные представления об основных физиологических механизмах адаптивных и дизадаптивных реакций у школьников, проживающих в условиях Севера.

**Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14–04–98821**

## **КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ**

***Долгих Т.Ю., Качесов И.В., Марченко А.А., Шоленберг Е.В.,  
Домникова Н.П.***

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

В настоящее время во всем мире сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости гемобластозами, в том числе и хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Важное значение для диагностики этого заболевания и установления клинической фазы имеет гистологическое исследование костного мозга. При этом информация о прогностической значимости миелофиброза (МФ) противоречива, остается неясным: влияет ли объем опухолевой массы в костном мозге, гистологический тип опухолевого поражения на рас-



пространенность МФ при ХМЛ. Вопрос о влиянии современной химиотерапии на МФ при этом заболевании также недостаточно освящен.

В связи с этим целью работы было изучить патоморфологические особенности МФ при ХМЛ и оценить влияние опухолевого поражения костного мозга и химиотерапии на его выраженность.

Обследовано 88 пациентов с ХМЛ: 52 мужчины и 36 женщин в возрасте от 16 до 82 лет (средний возраст –  $55,8 \pm 1,9$  лет), находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с 2006 по 2013 годы. Хроническая фаза ХМЛ встречалась в 60% случаев. Фазу акселерации и фазу бластного криза рассматривали в совокупности, эта группа была представлена у 40% пациентов. Дебют заболевания наблюдался в 47% случаев; ответ на химиотерапию (оптимальный или субоптимальный) регистрировали в 22% случаев, рецидив – в 31%. Одну линию химиотерапии (гидреа+интерферон) получили 55% больных, две (гидреа+интерферон, гливек) – 45% пациентов.

Степень МФ в трепанобиоптатах устанавливали согласно шкале Европейского консенсуса (Thiele J. et al., 2005). Относительную площадь фиброзной ткани определяли по методу (Дьячкова Ю.А. и др., 2014).

Выявлено, что у каждого второго пациента имеется МФ. Начальный и выраженный МФ встречались примерно с одинаковой частотой, а их сочетание наблюдалось чаще. В фазе акселерации и фазе бластного криза МФ встречался чаще, чем в хронической фазе. В хронической фазе обнаружена прямая корреляция между относительной площадью фиброзной ткани при начальном МФ и выраженном МФ и числом мегакариоцитов, а также числом карликовых мегакариоцитов в трепанобиоптате. В фазе акселерации и фазе бластного криза относительная площадь фиброзной ткани при начальном и выраженном МФ прямо коррелировала с процентным содержанием бластов в миелограмме, процентным содержанием бластов в трепанобиоптате подвздошной кости и процентным содержанием бластов в периферической крови. Наличие выраженного МФ вне зависимости от фазы ХМЛ было ассоциировано с применением химиотерапии. Начальный миелофиброз с фактом применения химиотерапии не был связан. Вне зависимости от фазы ХМЛ распространенность как начального, так и выраженного МФ прямо коррелировала с продолжительностью заболевания. Начальный МФ был ассоциирован с продолжительностью заболевания более 4 мес, а выраженный МФ – с продолжительностью болезни более 7 мес. Возраст и пол не являлись факторами, взаимосвязанными с МФ.

Таким образом, в хроническую фазу, а также в фазу акселерации и фазу бластного криза факторы, взаимосвязанные с МФ, различны. Полученные

данные свидетельствуют об ассоциации химиотерапии с выраженным МФ. Отсутствие взаимосвязи МФ с возрастом и полом пациентов еще раз подтверждает патологический характер данного процесса.

## **СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕВУШЕК ПОДРОСТКОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.**

*Дорофеева Л.В., Макаров К.Ю., Трунченко Н.В., Эмедова Т.А.  
Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Воспалительные заболевания гениталий остаются до настоящего времени одной из основных причин нарушений репродуктивной функции женщин. Частота бесплодных браков определяет необходимость изыскания эффективных методов их лечения и профилактики. Под нашим наблюдением находилось 57 девушек подростков, страдающих хроническим неспецифическим сальпингоофоритом в стадии ремиссии и остаточными явлениями перенесенного воспаления в виде спаечных и склеротических изменений в придатках матки. В зависимости от метода лечения пациентки были разделены на 2 группы: 1 группа – 29 больных, которым в комплексной терапии применялся препарат полиоксидоний. 2 группа – 28 больных, которым применялась стандартная противовоспалительная терапия. Всем больным проводился комплекс клинико-лабораторных, биохимических исследований.

Нами представлены результаты исследования общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови, определяемой с помощью ХЛ анализа, и содержание отдельных жирорастворимых (токоферол, ретинол) и водорастворимого (церулоплазмин) антиоксидантов у больных ХВЗПМ в стадии ремиссии.

Общая АОА сыворотки крови в группе контроля в среднем составила  $7,8 \pm 2,42$  усл.ед. У больных основной группы общая АОА сыворотки крови была в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ) выше, чем соответствующий показатель в контроле. Содержание токоферола и ретинола в сыворотке крови лиц контрольной группы в среднем составили соответственно  $1,15 \pm 0,03$  мг% и  $61,3 \pm 1,13$  мкг%. У больных ХВЗПМ в стадии ремиссии в целом по группе содержание токоферола в сыворотке крови на момент обследования было в 1,3 раза ниже контроля

и в среднем составило  $0,91 \pm 0,03$  мг% ( $P < 0,05$ ). Точно также было снижено содержание ретинола в крови и в среднем оно составило  $52,8 \pm 3,1$  мкг% ( $P < 0,05$ ). Содержание водорастворимого антиоксиданта – церулоплазмينا в сыворотке крови лиц контрольной группы в среднем составило  $28,2 \pm 1,5$  мг/мл. У больных ХВЗПМ в стадии ремиссии, в целом по группе содержание церулоплазмينا в сыворотке крови было в 1,6 раза выше контроля и в среднем составило  $45,3 \pm 3,2$  мг/мл ( $P < 0,05$ ). Результаты исследования показали, что у больных ХВЗПМ, на момент обследования, общая АОА сыворотки крови была повышенной, что достоверно различалось по сравнению с контрольными значениями. Было выявлено, что рост общей АОА сыворотки крови был обусловлен увеличением содержания водорастворимого антиоксиданта церулоплазмينا на фоне снижения жирорастворимых антиоксидантов. Рост общей АОА сыворотки крови основной группы больных на фоне повышенной окислительно-метаболической функции нейтрофилов, высокой прооксидантной активности сыворотки крови, вероятно, свидетельствует о включении антиоксидантной защиты как компенсаторного механизма для восстановления и поддержания баланса «про- и антиоксидантных» систем.

После лечения у больных обеих групп отмечается снижение общего флогогенного потенциала крови, который определялся по параметрам оценки лейкоцит-модулирующей активности сыворотки крови. У обследованных больных установлена активация процессов ПОЛ и компенсаторный рост антиоксидантной защиты. Кроме того, на его восстановление, вероятно, влияет устранение воспалительного инфильтрата при лечении больных. Приведенные выше результаты доказывают важную роль механизмов образования свободных радикалов в патогенезе ХВЗПМ.

## **ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ**

*Дорофеева Л.В., Эмедова Т.А., Макаров К.Ю.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Под наблюдением, обследованием и лечением находилось 40 девушек-подростков до и после прерывания беременности. Первую группу (основную)

составили 20 пациенток, которым после опорожнения полости матки был назначен монофазный КОК, содержащий 20 мкг ЕЕ и 150 мкг дезогестрела. Во вторую (контрольную) группу вошли 20 подростков, которым проводилось традиционное ведение после абортного периода. Обеим группам пациенток было проведено определение трех основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов на 3-и и 7-е сутки послеабортного периода. Результаты, полученные на 3-и сутки после прерывания беременности, можно трактовать следующим образом. В основной группе происходит дальнейшее развитие гуморального иммунного ответа, имевшего место в дооперационный период, которое проявляется в снижении уровней Ig M и Ig A (повышенный синтез которых был тестируем при первом обследовании) за счет реакции антиген-антитело, что проявляется повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов, являющихся конечным продуктом указанной реакции; в контрольной группе также выявлено, но в меньшей степени, снижение концентрации Ig M, однако, тестируется достоверное усиление синтеза Ig A, что, видимо, связано с местной реакцией, вызванной антигенной стимуляцией иммунной системы из скрытого очага хронического воспаления, спровоцированного оперативным вмешательством.

В результате проведенного на 7-е сутки обследования были получены следующие данные. В основной группе продолжала снижаться концентрация Ig M до  $1,03 \pm$  Основным патогенетическим звеном в развитии миелофиброза при множественной миеломе является синтез низкодифференцированными опухолевыми плазматическими клетками, обладающими высокой митотической активностью, цитокинов, стимулирующих фибробласты. Однако остается неясным: какое значение имеет объем опухолевой массы в костном мозге в развитии миелофиброза. Вопрос о влиянии химиотерапии на развитие миелофиброза также недостаточно освещен.

Целью работы было изучить патоморфологические особенности миелофиброза при множественной миеломе в зависимости от объема опухолевого поражения костного мозга и проведения химиотерапии.

Обследованы 42 пациента с множественной миеломой: 18 мужчин и 23 женщины в возрасте от 26 до 74 лет (средний возраст –  $60,20 \pm 1,29$  лет), находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с 2006 по 2012 г. Лечение проводили по стандартным схемам. Для верификации диагноза ММ использовали результаты рентгенологического, иммунологического, биохимического исследования, иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи. Проводили морфологическое исследование трепанобиоптатов и

аспирагов костного мозга. Использовали критерии Y.Huang и соавт. (1999). Стадирование множественной миеломы осуществляли по критериям B.G.M.Durie, S.E.Salmon (1975), ISS (2005). Эффективность лечения оценивали в соответствии с критериями Европейской Группы Трансплантации Крови и Костного Мозга – EBMT (Blade J. et al., 1998).

Степень миелофиброза устанавливали согласно шкале Европейского консенсуса (Thiele J. et al., 2005): МФ-1 (миелофиброз 1-й степени), МФ-2 (миелофиброз 2-й степени), МФ-3 (миелофиброз 3-й степени).

Миелофиброз встречался в 1,5 раза чаще при рецидиве заболевания, чем в дебюте и при ответе на химиотерапию. Наиболее высокая относительная площадь фиброзной ткани при миелофиброзе 2-й и 3-й степени наблюдалась в рецидиве множественной миеломы. Обнаружена прямая корреляция между относительной площадью опухолевой ткани в костном мозге и относительной площадью фиброзной ткани при миелофиброзе 1-й и 2-й степени. Химиотерапия является фактором, ассоциированным с миелофиброзом 2-й и 3-й степени. Пол и возраст пациентов не были связаны с развитием миелофиброза.

Таким образом, количественная патоморфологическая оценка выраженности миелофиброза в трепанобиоптатах пациентов с множественной миеломой является одним из информативных диагностических и прогностических критериев, которые могут использоваться также в выборе более эффективных схем химиотерапии.

## **ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-V1 (TGF-V1), МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 (ММР-9) И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 (ИЛ-6) ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ СИНДРОМЕ**

*<sup>1</sup>Егорова Е.В.,<sup>1</sup> Бетке А.В.,<sup>2</sup>Шваюк А.П.,<sup>2</sup>Горбенко О.М.,<sup>2</sup>Обухова О.О.,  
<sup>1,2</sup> Трунов А.Н.,<sup>1</sup> Черных В.В.*

*<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Новосибирский филиал;*

*<sup>2</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В настоящее время многими авторами псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) рассматривается как широко распространенный, возраст-ассоции-

рованный системный патологический процесс, связанный с метаболическими нарушениями в организме и, в частности, в соединительной ткани, сопровождающийся выраженными офтальмологическими проявлениями. В последние годы появились первые научные публикации, посвященные изучению роли иммунобиохимических нарушений в механизмах развития ПЭС, однако представленные в них данные остаются дискуссионными и требуют дальнейшего углубленного изучения. Отсюда целью настоящего исследования было изучить особенности содержания трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в слезной жидкости пациентов с ПЭС.

Проведен анализ слезной жидкости 71 пациента (71 глаз) в возрасте от 50 до 92 лет ( $76 \pm 0,91$ ), обратившихся для хирургического лечения осложненной катаракты на фоне псевдоэксфолиативного синдрома.

Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение о том, что в механизмах развития псевдоэксфолиативного синдрома значимую роль играет повышение концентраций биологически активных субстанций, участвующих в развитии «субклинического» воспалительного процесса и способных разрушать белки внеклеточного матрикса, активировать процессы деструкции, пролиферации, что подтверждается выявленным достоверным повышением концентраций ИЛ-6 и ММР-9 в слезной жидкости пациентов с ПЭС. Значимым представляется повышение в слезной жидкости обследованных пациентов концентраций TGF- $\beta 1$ , цитокина, обладающего выраженной пролиферативной и противовоспалительной активностью. Известно, что к активации его синтеза способны приводить повышенные концентрации многих провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ, в том числе ИЛ-6 и ММР-9. Его повышение на начальных этапах изучаемого патологического процесса, вероятно, носит компенсаторный характер в ответ на развитие воспалительного процесса и деструкцию внеклеточного матрикса, однако его способность активировать процессы фиброза является одним из патогенетически значимых факторов в образовании псевдоэксфолиативного материала. В пользу представленного заключения свидетельствуют и данные научных исследований последних лет, посвященных изучению патогенеза ПЭС, которые согласуются с выводами проведенного исследования (Schlotzer-Schrehardt U., 2012). Важным представляется и тот факт, что повышенная выработка TGF- $\beta$  при ПЭС, которую ряд авторов связывают с высоким уровнем содержания провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ, приводит к активации синтеза фибронектина и фибротическим изменениям тканей глаза, что позволяет рассматривать этот процесс как один из механизмов, обусловли-

вающих возникновение и быстрое развитие глаукоматозного процесса у пациентов с ПЭС.

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИПОВ ОЖИРЕНИЯ С АНТИСПЕРМАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ У ПАЦИЕНТОВ НОВОСИБИРСКОГО ЦЕНТРА РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ**

<sup>1,2</sup> *Епанчинцева Е.А., <sup>1</sup> Селяницкая В.Г.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск,  
Россия*

Бесплодие – это отсутствие беременности у здоровой семейной пары, не применяющей средств контрацепции, в течение одного года (ВОЗ 2000). Уровень бесплодия в настоящее время достигает 15–20%, причем около половины случаев бесплодия связано с мужским фактором (EAU, 2013; ASRM, 2012). Одной из форм является иммунологическое бесплодие, обусловленное выработкой антиспермальных антител (АСАТ), которые находят у 3–12% бесплодных мужчин. Показано, что АСАТ вырабатываются в результате нарушения целостности гемато-тестикулярного барьера при клиническом и субклиническом орхите, травмах половых путей, крипторхизме, варикоцеле; обструкции семявыносящих путей и перекрестных реакций с микроорганизмами, способными адгезироваться на мембранах сперматозоидов. АСАТ снижают подвижность и оплодотворяющую способность сперматозоидов; нарушают капациитацию сперматозоидов и акросомную реакцию, процессы дробления эмбриона.

Часто обсуждаемыми факторами риска мужского бесплодия в настоящее время являются избыточный вес и ожирение, распространенность которых по данным ВОЗ составляет среди мужского населения развитых стран в возрасте 18 лет и старше 38% и 11% соответственно. Однако в отношении влияния ожирения на параметры спермограммы, особенно на такой ее специальный показатель, как наличие АСАТ, сведений мало и они противоречивы. Целью исследования было определить возможность влияния типов ожирения на уровень АСАТ.

Обследовано 119 пациентов, обратившихся к андрологу с проблемой отсутствия беременности у супруги и имеющих нарушения в параметрах спермограммы. В группу вошли мужчины без генетических аномалий, половых инфекций и декомпенсации соматической патологии, средний возраст 33,9 года, стаж бесплодия составил от 1 до 20 лет. На основании антропометрического обследования все мужчины были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли мужчины с избыточной массой тела, ожирением и верхним типом распределения жира ( $ИМТ > 25,0$  кг/м<sup>2</sup>,  $ОТ/ОБ \geq 0,95$ ), в группу 2 – мужчины с избыточной массой тела, ожирением и нижним типом распределения жира ( $ИМТ > 25,0$  кг/м<sup>2</sup>,  $ОТ/ОБ < 0,95$ ), в группу 3 – мужчины с должной массой тела ( $ИМТ < 25,0$  кг/м<sup>2</sup>). Частота всех случаев обнаружения АСАТ (10 и более % сперматозоидов, покрытых антителами) составила 31,7%; 12,2% и 16,2% в 1, 2 и 3 группах. Не имели АСАТ 24,4%; 51,2% и 43,2% мужчин в трех группах соответственно. Уровень АСАТ, не снижающий вероятности наступления беременности, во всех группах был примерно одинаков (43,9%, 36,6% и 40,6% соответственно). Иммунологическое бесплодие зафиксировано у 14,6% в группе 1, 9,8% в группе 2 и 2,7% в группе 3.

Таким образом, полученные результаты указывают, что наличие ожирения, особенно абдоминального ожирения с верхним типом распределения жира, повышает вероятность развития иммунологического бесплодия в супружеской паре. Можно предположить, что при абдоминальном ожирении, когда значительно нарастает количество метаболически активного висцерального жира, в качестве пусковых факторов выработки АСАТ могут выступать адипоцитокнины, которые синтезируются в висцеральном жире и могут изменять иммунный статус организма, способствуя развитию хронического воспаления и аутоиммунных реакций.



# **ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ОЖИРЕНИЯ У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН – ПАЦИЕНТОВ НОВОСИБИРСКОГО ЦЕНТРА РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ**

<sup>1,2</sup> *Епанчинцева Е.А., <sup>1</sup> Селяницкая В.Г.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск,  
Россия*

При отсутствии патологии молодая здоровая пара достигает беременности за первые 3 месяца половой жизни с вероятностью 75%, в течении 12 месяцев вероятность достигает 90%. После 12 месяцев вероятность снижается и составляет 0,75–3,95% в месяц (Сухих Г.Т., Божedomов В.А., 2009). В настоящее время роль мужского фактора в семейном бесплодии постоянно увеличивается и составляет до 50–60% (EAU, 2013; ASRM, 2012). Для диагностики мужского фактора используют анализ спермы (ВОЗ 2010), при этом оценку структурных нарушений ДНК сперматозоидов используют как один из критериев фертильности мужчины. Фрагментация ДНК представляет собой наиболее частое ультраструктурное изменение сперматозоидов из-за одно- и двухцепочечных разрывов ДНК вследствие уменьшения содержания в хромосомах протаминов – специальных белков, защищающих ДНК от внешних повреждений. Разрывы ДНК влияют на формирование бластоцисты и снижают частоту наступления беременности. В последние десятилетия особое внимание уделяют связи бесплодия с ожирением, поскольку его доля достигает 30% среди взрослого населения развитых стран. Среди разных типов ожирения наиболее выраженными негативными эффектами обладает абдоминальное ожирение с избыточным накоплением висцерального жира. Именно оно тесно ассоциировано с риском развития метаболических нарушений и метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, нарушений репродуктивного здоровья. Однако о взаимосвязи разных типов ожирения с нарушениями процессов сперматогенеза у мужчин в современной литературе сведений крайне мало. Целью исследования было установить влияние типов ожирения на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Обследовано 119 пациентов, обратившихся с проблемой отсутствия беременности у супруги и имеющих нарушения в параметрах спермограммы.

В группу вошли мужчины без генетических аномалий, половых инфекций и декомпенсации соматической патологии, средний возраст 33,9 года, стаж бесплодия составил от 1 до 20 лет. На основании антропометрического обследования все мужчины были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли мужчины с избыточной массой тела, ожирением и верхним типом распределения жира ( $ИМТ > 25,0$  кг/м<sup>2</sup>,  $ОТ/ОБ \geq 0,95$ ), в группу 2 – мужчины с избыточной массой тела, ожирением и нижним типом распределения жира ( $ИМТ > 25,0$  кг/м<sup>2</sup>,  $ОТ/ОБ < 0,95$ ), в группу 3 – мужчины с должной массой тела ( $ИМТ < 25,0$  кг/м<sup>2</sup>).

У мужчин в группе 1 с абдоминальным ожирением и верхним типом распределения жира средняя величина фрагментации ДНК сперматозоидов составила  $17,6 \pm 8,2\%$ , что превышало референсные значения ( $15\%$  и ниже), а в группах 2 и 3 средние величины этого показателя находились в пределах референсных значений –  $12,9 \pm 6,2\%$  и  $13,9 \pm 6,6\%$  соответственно. Статистически значимые различия выявлены между 1 и 2, а также между 1 и 3 группами ( $p_{1-2}=0,0046$ ;  $p_{1-3}=0,036$ ).

Известно, что при абдоминальном ожирении повышена активность образования активированных кислородных метаболитов, которые могут усиливать деструктивные процессы в клетках на фоне недостаточности антиоксидантных систем и механизмов репарации ДНК. Полученные нами результаты согласуются с этим предположением и указывают на ассоциацию процессов фрагментации ДНК с абдоминальным ожирением при мужском бесплодии.

## **ФАКТОРЫ РИСКА ИНФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ОТЛОЖЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**

<sup>1,2</sup> *Епанчинцева Е.А., <sup>1</sup> Селяницкая В.Г.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск,  
Россия*

Согласно рекомендациям ВОЗ здоровые мужчина и женщина достигают беременности за 1 год регулярной половой жизни без контрацепции. В течении последних десятилетий доля мужского фактора в бесплодии растет и достигла уровня 50–60% (EAU., 2013; ASRM., 2012). Известно, что на

фертильность мужчины влияет множество врожденных и приобретенных заболеваний, повреждающих факторов. В современной медицине все большее внимание привлекает связь бесплодия с ожирением, так как среди взрослого населения развитых стран его доля достигла 30%. Абдоминальный тип ожирения тесно ассоциирован с риском развития метаболических нарушений и метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, нарушений репродуктивного здоровья. Целью исследования было выявить распространенность факторов риска инфертильности у мужчин с разными типами ожирения.

Обследованы 119 пациентов, обратившихся с жалобой на бесплодный брак и нарушения в параметрах спермограммы в Новосибирский центр репродуктивной медицины. Группу исследования составили мужчины без генетических аномалий, половых инфекций и декомпенсации соматической патологии в возрасте от 25 до 68 лет, средний возраст 33,9 года, имеющие стаж бесплодия от 1 до 20 лет. По результатам антропометрического обследования мужчин разделили на 3 группы. Группу 1 составили мужчины с верхним типом распределения жира, избыточной массой тела и ожирением ( $ИМТ > 25,0 \text{ кг/м}^2$ ,  $ОТ/ОБ \geq 0,95$ ), группу 2 – мужчины с нижним типом распределения жира, избыточной массой тела и ожирением ( $ИМТ > 25,0 \text{ кг/м}^2$ ,  $ОТ/ОБ < 0,95$ ); мужчины с должной массой тела ( $ИМТ < 25,0 \text{ кг/м}^2$ ) составили группу 3.

В группах 1, 2 и 3 соотношение мужчин составило 41:41:37. Максимальную встречаемость во всех группах составили социальные факторы риска инфертильности: перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) (65,85%; 60,98%; 63,16% соответственно); систематическое употребление алкоголя (85,37%; 78,05%; 63,16% соответственно); курение (36,59%; 53,66%; 34,21% соответственно), а также хронический простатит (ХП) (68,29%; 56,1%; 50,0% соответственно). Процент пациентов, занимающих руководящие должности, во всех группах составил около 50% (51,22%, 53,66% и 47,37% соответственно), при этом доля лиц с постоянным психоэмоциональным стрессом на работе была более 40%. На сегодняшний момент психологическим факторам отводят значимую роль в формировании нарушений фертильности у мужчин. Уровень общего тестостерона в сыворотке крови мужчин в группах 1 и 2 был достоверно ниже, чем в группе 3, в 1,4 и в 1,2 раза соответственно. Аналогичные изменения выявлены по содержанию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ): в группах 1 и 2 относительно группы 3 его уровень был ниже в 1,5 и 1,4 раза соответственно.

Таким образом, частота социальных факторов риска инфертильности, среди которых преобладают употребление алкоголя и перенесенные ИППП,

у мужчин с должной массой тела и разными типами ожирения одинакова. Однако выраженность нарушений гормональных механизмов фертильности зависит от накопления избыточной жировой ткани, особенно в абдоминальной области, что вызывает компенсаторную реакцию, направленную на снижение уровня ГСПГ и, соответственно, повышение содержания свободного тестостерона в крови.

## **ИЗУЧЕНИЕ АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ДЕТЕЙ ЯМАЛЬСКОГО РАЙОНА ЯНАО**

***Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., Елфимова Т.А.***

*Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований,  
Ангарск, Россия*

Экстремальные природно-климатические условия жизни, промышленное загрязнение объектов окружающей среды, удаленность от медицинских центров сформировали на территориях арктической зоны комплекс факторов, к воздействию которого наиболее чувствительно детское население (Токарев С.А., Буганов А.А., 2007). Учитывая, что в условиях Крайнего Севера организму свойственно состояние специфического напряжения (Казначеев В.П., 1980), представляло интерес изучить адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей, проживающих на территориях Крайнего Севера.

Целью работы было изучить адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы к дозированной физической нагрузке у детей Ямальского района ЯНАО.

Обследовано 140 учащихся школы-интерната п. Яр-сале. Адаптивные возможности ССС детей исследованы в покое и после дозированной физической нагрузки (восхождение на ступеньку в течение 2 минут с частотой в 1 минуту; Захарченко М.П. и др., 1997). Реакцию ССС на дозированную нагрузку оценивали по показателям частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.), систолическому (САД, мм рт. ст.) и диастолическому артериальному давлению (ДАД, мм рт. ст.) в покое, после нагрузки и в период восстановления (3, 5 мин.). Рассчитаны индексы функциональных изменений

ССС (ИФИ), Кердо (ИК) и Робинсона (ИР), коэффициенты выносливости (КВ), экономичности кровообращения (КЭК), тип саморегуляции кровообращения (ТСК)

В состоянии покоя среди детей преобладали лица с нормокардией ( $70 \pm 3,9\%$ ) и сердечным ТСК ( $65,7 \pm 4\%$ ). Средние значения КВ, ТСК и других показателей указывали на ослабление деятельности ССС и соответственно низкую функциональную готовность к физическим нагрузкам. Среди обследованных детей преобладали лица с активацией симпатической регуляции сердечного ритма ( $58,6 \pm 4,2\%$ ), свидетельствующих о наличии функционального напряжения. После выполнения функциональной пробы с дозированной физической нагрузкой  $65,7 \pm 4\%$  детей имели достаточные функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, у  $39,3 \pm 4,1\%$  детей снизились резервные возможности ССС (по показателям ИФИ и ИР).

Выявленные изменения функциональных показателей сердечно-сосудистой системы на воздействие дозированной физической нагрузки у значительной части обследованных соответствуют вариантам условной нормы и отражают специфические адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы детей в условиях Крайнего Севера. Проведенное исследование свидетельствует о необходимости организации профилактического медицинского наблюдения для детей-северян, имеющих сниженные функциональные возможности ССС.

**Исследования выполнены в рамках Программы  
Фундаментальных исследований РАН «Поисковые научные  
исследования в интересах развития арктической зоны Российской  
Федерации» АЗ РФ-44П.**

## **К ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА АН1N1 У ДЕТЕЙ**

***Жамсуева Д.Р., Миromanова Н.А., Гаймоленко И.Н.***

*Читинская государственная медицинская академия,  
Краевая клиническая инфекционная больница, Чита, Россия*

В настоящее время для определения тяжести гриппозной инфекции в детском возрасте преимущественно пользуются общепринятыми клиническими критериями, которые включают оценку выраженности симптомов интоксикации, степени поражения респираторного тракта и вовлечения в

патологический процесс других органов и систем (нервная, сердечно-сосудистая и другие). Часть указанных критериев носит субъективный характер, тем самым затрудняя объективную оценку степени тяжести течения инфекционного процесса. В связи с вышесказанным, определенный интерес представляет поиск расширенных клинико-лабораторных критериев для объективной оценки тяжести течения гриппа у детей.

В исследование включены 114 детей с неосложненным течением гриппа АН1N1/у, проходивших стационарное лечение в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» города Читы в эпидемический сезон октябрь-декабрь 2009 года. Диагноз грипп легкой степени тяжести был диагностирован у 40 детей (возраст  $38,5 \pm 8,7$  мес), средней степени тяжести – у 56 ( $56,5 \pm 8,7$  мес) и тяжелой степени – у 18 ( $59,3 \pm 8,2$  мес). Для определения тяжести течения гриппа АН1N1/у пользовались общепринятой классификацией гриппа (Учайкин В.Ф., 2001).

Связь данных анамнеза, клинических показателей, результатов лабораторного и инструментального обследования с тяжестью течения гриппа АН1N1/у у детей оценивали в регрессионной модели, включающей 87 показателей.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.1. Предсказания значений ряда зависимых переменных по известным значениям других переменных осуществляли с помощью множественного регрессионного анализа (Михалевиц И.М., 2012).

Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа показали, что наиболее близко связанным с тяжестью течения пандемического гриппа у пациентов детского возраста оказался уровень ММР-9 (шаг 1). Точность предсказания увеличивалась при добавлении данных о содержании в сыворотке крови АСТ (шаг 2), концентрации провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  (шаг 3), фактора Виллибранда (шаг 4) и провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  (шаг 5). При расчете относительного риска (ОР) выявлено, что наиболее высокий риск развития пандемического гриппа в детском возрасте связан с ММР-9 (ОР=79,56 [4,41; 19,38]) и при высоком уровне данного параметра увеличивается риск тяжелого течения гриппа А Н1N1/у у детей в 79,6 раз, а при повышенном содержании в сыворотке крови АСТ, IL-1 $\beta$ , vWF, TNF $\alpha$  – в 6,3, 5,5 и 5,4 раз, соответственно. Определение ММР-9 явилось наиболее значимым критерием в диагностике тяжести течения пандемического гриппа у детей, так как вероятность положительного результата прогноза (чувствительность) составила 99,44%, вероятность от-

рицательного прогноза (специфичность) – 98,75%, относительная частота принятия безошибочных решений (безошибочность) – 98,97%, а ложноотрицательный и ложноположительный ответ составили 0,56% и 1,25% соответственно.

Таким образом, тяжесть течения гриппа А H1N1/v у детей в наибольшей степени определяется содержанием в сыворотке крови MMP-9, АСТ, IL-1 $\beta$ , vWF и TNF $\alpha$ . Отсюда, определение MMP-9 может служить точным прогностическим критерием тяжести течения гриппа, в частности А H1N1/v, у детей.

## **ТОКСИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ, ЛЕГКИХ, РЕАКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО ЦЕМЕНТА**

*Жуков Д.В., Прохоренко В.М., Зайдман А.М., Жукова В.А.,  
Устикова Н.В.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

В эндопротезировании с применением костной фиксации нуждаются тысячи жителей России. Костный цемент, предложенный для этих целей (J.Chamley, 1970), содержит метилметакрилат, мономер которого токсичен для живых клеток организма, сопровождается развитием осложнений, вплоть до критических интра- и послеоперационных состояний. В соответствии с концепциями (Ю.И. Бородин, 1993, В.А. Шкурूपий, 2007) морфо-функциональный статус лимфатического узла может рассматриваться в качестве маркера средового прессинга на лимфатическую систему.

Цель исследования: изучить морфологию костной ткани, легких, лимфатических узлов при имплантации костного цемента в бедренную кость в ходе эксперимента.

Объектом исследования служили 70 крыс-самцов линии Вистар, разделенных на 2 группы. В 1 группе (контроль) под кетаминovým внутривенным наркозом выполнялось только перфорация кортикального слоя бедренной кости. Во 2-ой (опытная группа) в перфорационный дефект вводился метилметакрилат в дозе 0,1мл. Животные выводились из экспери-

мента методом декапитации под эфирным наркозом через 12 часов, 1 сутки, 3, 7 и 30 суток. Образцы тканей для гистологического исследования проводились по стандартной методике, окрашивались гематоксилином и эозином. С помощью стандартной сетки из 25 точек (площадь – 4,9 x 104 мкм2) и при увеличении микроскопа «Axiostar Zeiss» x 100, x 200 определялась объемная плотность некрозов в костной ткани, эндотелия, плотность воспалительных инфильтратов в легком. Фрагментация и гемолиз эритроцитов в сосудах, тромбоз в костной ткани и легком оценивались в баллах. Для определения функционального типа лимфатического узла, его иммунной реакции определялись корково-мозговой индекс, коэффициент отношения лимфатических узелков со светлыми центрами (Л2) и без них (Л1), относительная площадь тимус-зависимых (ТЗ) и тимус – независимых (ТН) зон.

Результаты исследований. При введении метилметакрилата сумма деструктивных изменений костной ткани превышала показатели контроля при всех сроках эксперимента, с наибольшей объемной плотностью некрозов через 3 и 7 суток. Фрагментация и гемолиз эритроцитов, тромбоз сосудов (3 балла) наблюдались через 1 и 7 суток. Регенерация костной ткани отсутствовала до конца эксперимента. В легких максимальные показатели объемной плотности некроза эндотелия отмечены через 1 и 7 суток эксперимента. Деструкция эпителия, фрагментация эритроцитов и тромбоз сосудов были максимальными (3 балла) через 7 суток. Воспалительные инфильтраты с лимфоидными узелками сохранялись до конца эксперимента. Бедренный лимфатический узел из фрагментированного перестраивался в компактный тип с 3-х по 7 сутки эксперимента. Наибольшая антигенная стимуляция отмечена через 1 и 7 суток эксперимента; резкое снижение относительной площади тимус – зависимой зоны через 7 суток и до конца эксперимента. Синхронно, аналогичные показатели определялись и в лимфатическом узле корня легкого.

Таким образом, токсическое повреждение костной ткани, сосудов органов с их тромбозом может быть источником тромбоэмболии, прогрессирующего тромбоза в легком через 1 и на 7 суток. Мономер метилметакрилата резко замедляет регенерацию кости. Нарушение транспортной и иммунной функций лимфатических узлов способствует хронизации воспаления в органах.



# **МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЙПЕЛЬ-БИОПАТОВ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

<sup>1</sup> Жукова В.А., <sup>1</sup> Надеев А.П., <sup>2</sup> Пасман Н.М., <sup>2</sup> Дробинская А.Н.,

<sup>1</sup> Телятникова Н.В.

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Бесплодие является медицинской и социально значимой проблемой. Так, процент бесплодных семей на протяжении последних десятилетий остается стабильным, достигая 10–15% (Кулаков В.И. 2010). Среди этиологических факторов наиболее значимыми являются хронический эндометрит и тромбофилия (Вартазарян Н.Д. 2006; Серов В.Н., и др. 2011, Милованов А.П., 2011.). Пайпель-биопсия является распространенным методом, позволяющим использовать минимальное количество материала (эндометрия) для морфологического исследования, что, однако, создает определенные трудности для патогистологического заключения о причинах бесплодия.

Целью нашего исследования было изучение эндометрия, взятого пайпель-методом, для выявления морфологическими методами характерных изменений при бесплодии разной этиологии.

Пайпель – биопсия эндометрия проведена на 11–14 день цикла 20 женщинам в возрасте  $28,7 \pm 1,8$  лет, обратившихся по вопросам планирования семьи. Материал был разделен на 3 группы. В 1-ой группе – биоптаты от 6 женщин с тромбофилией (в анамнезе в 50% – бесплодие, 50% – самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность), 2 группа (8 женщин) с хроническим эндометритом (бесплодие – 37,5%, невынашивание беременности – 5 случаев – 62,5%). 3-я группа – 6 здоровых женщин. Материал проводили по стандартной методике. Иммуногистохимическое исследование проведено с моноклональными антителами по общепринятым протоколам. Степень выраженности экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов оценивали в баллах (10 – 50 баллов – слабая экспрессия, 60 – 150 – баллов – умеренная. 160 – 300 баллов – сильная экспрессия (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2014). Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ .

В контрольной группе эндометрий соответствовал средней (20%) и поздней (80%) стадии пролиферации с равномерным распределением желез, формирующихся клубков тонкостенных сосудов и высокой эстрогено-

вой – ER ( $218,56 \pm 11,13$ ) и прогестероновой – PR ( $236,94 \pm 22,84$ ) рецепторной активностью в железах и строме. При тромбофилии (1-я группа) в 66,6% эндометрий носил характер гипопластического, пролиферативного типа, в том числе с очагами железистой гиперплазии в 50%, и с формирующимися сосудами лишь в 30% случаев. Экспрессия рецепторов к эстрогенам высокая в железах и строме; к прогестерону – высокая в строме, в железах – умеренная (66,6%) и низкая (33,3%-2 случая). При хроническом эндометрите (2-я группа) выявляли эндометрий пролиферативного типа, представленного в 75% поздней пролиферации со слабо выраженными клубками сосудов, очагами склероза стромы, фрагментами синехий и единичными склерозированными сосудами, а в 2-х случаях (25%) – фрагментами железисто-фиброзного полипа. Рецепторная активность к эстрогенам высокая в строме эндометрия; в железистом эпителии – умеренная в 50%, высокая – 25%, низкая – 25%, последняя при обострении хронического эндометрита. К прогестерону – умеренная в железах, высокая – в строме, низкая – при обострении хронического эндометрита.

Таким образом, полученные по пайпель-биоптатам данные свидетельствуют о возможности оценки структурно-гормональной перестройки эндометрия при указанной патологии и необходимости ее коррекции при планировании беременности.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА К ВИРУСУ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ**

*Замедянская А.С., Титова К.А., Сергеев Ал.А., Кабанов А.С.,  
Булычев Л.Е., Сергеев Ар.А., Галахова Д.О., Нестеров А.Е.,  
Носарева О.В., Шишкина Л.Н., Агафонов А.П., Сергеев А.Н.*

*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,  
п. Кольцово, Новосибирская область, Россия*

Несмотря на наличие в научных источниках данных о чувствительности человека к вирусу натуральной оспы (ВНО), которая составляет до 10 вирусных частиц, каких-либо доказательств, обосновывающих величину данного показателя, не приводится. Однако очевидно, что чувствительность человека к ВНО тесно связана с чувствительностью к этому вирусу его кле-

ток-мишеней. В организме человека, предположительно, многие клетки могут обладать чувствительностью к ВНО, в том числе лейкоциты крови. Однако какие именно клетки являются первичными клетками-мишенями, не ясно. Вероятнее всего основными первичными клетками-мишенями для ВНО у человека, судя по результатам исследований, полученным с этим вирусом на модельных животных, являются макрофаги (клетки системы мононуклеарных фагоцитов). Среди лейкоцитов крови человека содержатся мононуклеарные фагоциты, полинуклеарные фагоциты и лимфоциты. В связи со сказанным в работе была изучена чувствительность первичных культур лейкоцитов крови человека к ВНО.

В исследованиях использовали штамм Ind-3a ВНО и штамм Л-ИВП вируса вакцины (ВВ) для сравнения. На основе лейкоцитов крови добровольцев были приготовлены суспензионная первичная культура гранулоцитов крови (СПКГК), суспензионная первичная культура мононуклеаров крови (СПКМК) и монослойная первичная культура моноцитов-макрофагов крови (МПКМ-МК).

Результаты изучения способности размножения ВНО в первичных культурах клеток, полученных из лейкоцитов крови человека, свидетельствовали о продуктивном размножении вируса только в СПКМК и МПКМ-МК. При этом ВВ в использованных дозах заражения 0,002 и 0,017 БОЕ/клетку не проявлял способности к размножению в МПКМ-МК. Максимальный уровень накопления ВНО наблюдали в основном через 6 суток после заражения (п.з.). Исследования чувствительности МПКМ-МК людей к ВНО, оцениваемой по 50 %-й инфицирующей дозе (ИД50) ВНО (инфекционности ВНО) для клеток, рассчитанной через 6 сут п.з., показали высокую восприимчивость к вирусу МПКМ-МК. Средняя величина ИД50 по результатам измерений, выполненных на МПКМ-МК трех добровольцев, составила  $-0,02 \pm 0,23 \lg$  БОЕ/млн. кл., а урожайность была равна  $2,34 \pm 1,16 \lg$  БОЕ/млн. кл.

Таким образом, единственными клетками из лейкоцитов крови человека, которые в наших экспериментах были способны продуцировать ВНО, являются клетки системы мононуклеарных фагоцитов: моноциты крови в суспензионной культуре и моноциты-макрофаги крови в монослойной культуре. Учитывая их высокую чувствительность к ВНО, которую мы оценили экспериментально, можно предположить, что клетки системы мононуклеарных фагоцитов могут являться первичными клетками-мишенями у человека для ВНО. В этом случае данные о чувствительности моноцитов-макрофагов крови позволяют оценить верхнюю границу чувствительности людей к ВНО, которая примерно соответствует  $1 \text{ БОЕ } (-0,02 \pm 0,23 \lg \text{ БОЕ/}$

млн. кл.) при условии его беспрепятственного взаимодействия в организме человека с клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Полученная прогнозная величина чувствительности человека к ВНО согласуется с данными из научной литературы, что указывает на корректность наших предположений.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЫШИ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОГО ЖИВОТНОГО ДЛЯ ОСПЫ ОБЕЗЬЯН ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООСПЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*Замедьянская А.С., Сергеев Ал.А., Титова К.А., Кабанов А.С.,  
Булычев Л.Е., Сергеев Ар.А., Галахова Д.О., Шишкина Л.Н.,  
Таранов О.С., Агафонов А.П., Сергеев А.Н.*

*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,  
п. Кольцово, Новосибирская область, Россия*

В настоящее время в качестве мелких модельных животных для оспы обезьян при оценке эффективности противовирусных препаратов используют иммунодефицитных мышей, частично воспроизводящих инфекционный процесс у людей с подавленной иммунной системой, доля которых во время эпидемических вспышек оспы обезьян, вероятно, не очень значительна. Поэтому иммунодефицитные мыши не являются абсолютно адекватной модельной системой *in vivo* для оценки противовирусного действия препаратов. Данное исследование было направлено на изучение возможности применения с этой целью иммунокомпетентных мышей аутбредной популяции ICR.

В работе были использованы вирусологические, гистологические и электронно-микроскопические методы исследований.

При интраназальном (и/н) заражении мышей вирусом оспы обезьян (ВОО, штамм V79–1-005) были зарегистрированы некоторые клинические признаки заболевания: гнойный конъюнктивит, блефарит, взъерошенность шерсти. 50%-я инфицирующая доза, оцениваемая по наличию внешних клинических проявлений (КИД50) ВОО для этих животных, равнялась 4,8 lg БОЕ, а ЛИД50, оцениваемая по наличию вируса в легких мышей через 7

сут после заражения (п/з) с учетом 10%-й его аппликации в респираторном тракте животных, составляла 1,4 lg БОЕ и была близка к таковой у человека, теоретически определенной по наличию клинической картины заболевания (А.А. Sergeev et al., 2015).

При изучении динамики распространения ВОО в организме и/н зараженных мышей 25–30 ЛИД50 через 7 сут п/з было обнаружено максимальное накопление патогена в слизистой носовой полости, легких и головном мозге:  $5,7 \pm 0,1$ ,  $5,5 \pm 0,1$  и  $5,3 \pm 0,3$  lg БОЕ/мл гомогената органа соответственно.

При проведении световой микроскопии органов и тканей этих животных были зарегистрированы воспалительно-пролиферативные и некротические изменения (в основном в органах респираторного тракта), которые напоминали таковые у известных модельных животных для оспы обезьян (I.M. Langohr et al., 2004; A.J. Goff et al., 2011; А.А. Sergeev et al., 2015). В результате электронно-микроскопического исследования органов и тканей этих животных отмечены факты присутствия и размножения патогена в традиционных первичных клетках мишенях для ВОО (в клетках системы мононуклеарных фагоцитов и эпителиоцитах органов респираторного тракта), а также в некоторых других клетках организма (эндотелиоцитах, клетках соединительной ткани).

Использование мышей аутбредной популяции ICR при оценке противовирусной эффективности двух противооспенных препаратов (НИОХ-14 и ST-246) продемонстрировало наличие значимого эффекта по снижению продукции ВОО в легких у инфицированных мышей и адекватность полученных нами результатов таковым, описанным в научной литературе (G. Yang et al., 2005; А.С. Кабанов и др., 2013; E.M. Mucker et al., 2013).

Таким образом, иммунокомпетентные мыши аутбредной популяции ICR могут быть использованы в качестве модельных животных для оспы обезьян с целью оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении ВОО.

# ОСОБЕННОСТИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЛАБОСЛЫШАЩИХ ШКОЛЬНИКОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В ПРОЦЕССЕ РЕАДАПТАЦИИ

<sup>1,2,3</sup> *Игнатова И.А., <sup>3</sup> Кондакова О.Э., <sup>3</sup> Шилов С. Н.*

<sup>1</sup> *НИИ медицинских проблем Севера, <sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого,*

<sup>3</sup> *Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, Красноярск, Россия*

Согласно стратегии социально-экономического развития Сибири до 2020 года, повышение качества жизни является одним из приоритетных направлений в реализации интересов России. Целью работы было выявить особенности психосоматического статуса среди слабослышащих школьников в период реадaptации к новым климатическим условиям.

Обследовано 34 школьника обоего пола, проживающих на Крайнем Севере. Возраст испытуемых – от 7 до 10 лет. Группа находилась в оздоровительном лагере на юге Красноярского края в течение 44 дней. Исследование осуществлялось в начале пребывания и при окончании отдыха. Использованы методики: определение адаптивного потенциала (АП) по Р.М. Баевскому; оценка сенсомоторных реакций (простая зрительно-моторная, сложная зрительно-моторная реакции). Показатели сенсомоторных реакций регистрировались с помощью устройства психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 «Психофизиолог». ЛОР – обследование проводилось при помощи отоскопа и аудиометра AD-226. Статистическая обработка выполнена с пакетом программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

При первичном обследовании у 35,3 % детей выявлено напряжение механизмов адаптации ( $АП > 2,1$ ), тогда как при повторном определении АП количество детей с напряжением адаптационных механизмов снизилось до 21,9%. Показатели сенсомоторных реакций слабослышащих детей выше возрастных норм, и растут в процессе реадaptации. Так, время простой зрительно-моторной реакции составило  $379 \pm 21,8$  мс до отдыха и  $528 \pm 27,7$  мс – после, что превышает возрастные показатели по данным литературы.

Таким образом, можно сформулировать ряд особенностей психофизиологического состояния детей 7–10 лет с нарушением слуха, проживающих на территории Крайнего Севера, временно находящихся в условиях юга Красноярского края: Адаптационный потенциал у слабослышащих детей 7–10 лет, проживающих на территории Крайнего Севера, в 64,7% имеет удовлетворительный уровень, что говорит о высоких функциональных

возможностях. 35,3% находятся в состоянии напряжения регуляторных механизмов. После отдыха адаптивные возможности повышаются: 78,1% – удовлетворительная адаптация, 21,9% – напряжение механизмов.

1. Показатели времени сенсомоторных реакций северных детей имеют высокие значения и достоверно повышаются после периода отдыха. Отмечено также, что дети с удовлетворительной адаптацией имеют более низкий показатель ПЗМР, т.е. скорость их сенсомоторных реакций выше.

2. Пребывание в санаторно-оздоровительном лагере, на территории юга, благоприятно для психофизиологических показателей организма и улучшает показатели приспособления.

**Работа поддержана грантом РФФИ №13–07–00908**

## **ИССЛЕДОВАНИЕ IN VITRO ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ И АПОПТОЗА МНОГОЯДЕРНЫХ МАКРОФАГОВ БЦЖ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МЫШЕЙ**

*Ильин Д.А., Архипов С.А.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Известно, что многоядерные макрофаги (МФ) играют роль в патогенезе ряда инфекционных гранулематозов различной этиологии, в том числе, и туберкулеза, остающегося актуальной проблемой современной медицины. Одним из ведущих механизмов, ответственных за формирование многоядерных МФ, считается клеточное слияние, контролируемое посредством продукции провоспалительных цитокинов (ГМ-КСФ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\alpha$ ). Однако степень участия многоядерных МФ в продукции указанных факторов в условиях активации системы мононуклеарных фагоцитов, вызванной развитием хронического гранулематозного туберкулезного воспаления, следует отнести к малоизученным аспектам. Процессом противоположным по своей направленности образованию многоядерных МФ является их апоптоз. При этом механизм элиминации многоядерных МФ в очаге хронического воспаления связан с апоптозом этих клеток. Об индукции апоптоза свидетельствует экспрессия активированной каспазы-3 и белка p53. Также существуют факторы, предотвращающие апоптоз клеток, при этом информативным методом оценки степени ингибирования апоптоза является учет экспрессии белка Bcl-2.

Цель исследования состояла в уточнении характера экспрессии провоспалительных цитокинов (ГМ-КСФ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\alpha$ ), проапоптогенных (каспазы-3, белок p53) и антиапоптогенных (белок Bcl-2) факторов у многоядерных МФ в первичных культурах перитонеальных клеток (ПК) интактных и БЦЖ-инфицированных мышей. Проводили эксплантацию *in vitro* ПК, выделенных от интактных и БЦЖ-инфицированных мышей линии BALB/c. Оценку экспрессии ГМ-КСФ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , каспазы-3, белков p53 и Bcl-2 у МФ проводили непрямым иммуноцитохимическим методом с использованием системы визуализации на основе биотин-стрептавидин-пероксидазного комплекса ("Novocastra"), Anti-Rat Ig HRP Detection Kit и наборов моноклональных антител («BD Pharmingen»).

Согласно результатам проведенного исследования в культурах перитонеальных клеток, выделенных от БЦЖ-инфицированных мышей, отмечена более выраженная по сравнению с контролем интенсивность реализации процессов формирования многоядерных МФ и их апоптоза, вследствие увеличения степени экспрессии ГМ-КСФ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\alpha$ , контролирующего клеточное слияние, детерминирующее образование многоядерных МФ, и соответственно экспрессии каспазы-3 и белка p53, имеющих проапоптогенный эффект. Сопоставление уровней этих показателей и учет численности образующихся многоядерных МФ указывают на преобладание процессов формирования многоядерных клеток над их апоптозом. Многоядерные МФ, разнящиеся по классу ядерности, обладали различной способностью к экспрессии провоспалительных цитокинов (ГМ-КСФ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\alpha$ ), проапоптогенных (каспазы-3 и белка p53) и антиапоптогенных (белок Bcl-2) факторов. Таким образом, влияние гранулемогенного фактора вызывало активизацию системы мононуклеарных фагоцитов, обуславливая степень напряженности процессов формирования и апоптоза многоядерных МФ, при этом класс ядерности МФ детерминирует интенсивность экспрессии клетками провоспалительных цитокинов, проапоптогенных и антиапоптогенных факторов. Изучение этих вопросов способствует пониманию аспектов формирования и апоптоза многоядерных МФ, позволяя уточнить их роль в реализации процесса хронического воспаления, детерминирующего патогенез инфекционных гранулематозов.



# КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОНЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

<sup>1</sup> Казанина О.Н., <sup>1</sup> Карцева Т.В., <sup>1,2</sup> Митрофанов И.М., <sup>3</sup> Рудин А.Н.

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>3</sup> Городской оздоровительно-образовательный центр «Тимуровец»,  
Новосибирск, Россия

Детское ожирение является полидисциплинарной комплексной проблемой, далекой еще от своего решения. Несмотря на очевидность этиологических причин детского ожирения, таких как, несоответствие энергопотребления с пищей, энергопродукции организма, остается множество нерешенных задач по выявлению сопутствующих анамнестических, клинических, психологических, метаболических факторов усиливающих риск развития ожирения у детей. Кроме того, актуальным являются и клинические особенности формирующиеся в организме ребенка под влиянием ожирения и патогенетические механизмы, такие например, как метаболический синдром (МС), и механизмы возникновения соматической патологии при ожирении, начиная с детского возраста.

Целью исследования было выявить основные клинические, психологические и метаболические особенности ожирения и его осложнений у детей.

В ходе исследования были изучены данные о 103 детях 6–17 лет (63 мальчика и 40 девочек) с ожирением. Группа сравнения состояла из 30 детей (12 мальчиков и 18 девочек). При анализе результатов обследования 103 детей клинической группы экзогенно-конституциональное ожирение было выявлено у 35 человек (34%), у остальных 68 (66%) был выявлен гипоталамический синдром. У 24 участников исследования (23,3%) выявлена 1-я степень ожирения. 2-я – у 66 (64,1%). 3-я – у 14 (13,6%) и 4-ая степень у 5 (4,9%). Общепризнанным фактом считается, что ожирение может развиваться в любом возрасте. Однако среди 96,1% детей участвующих в нашем исследовании ожирение дебютировало в возрасте до 10 лет и только у четверых дебют отмечен в более старшем возрасте. Был проведен анализ психологических характеристик обследованных детей. Следующие психологические показатели имели большую частоту в группе детей с ожирением: эмоциональная лабильность (57,3% VS 33,3%,  $p = 0,0237$ ), депрессия (56,3% VS 3,3%,  $p < 0,0001$ ), раздражительность (49,5% VS 20,0%,  $p = 0,0058$ ), отрицание проблем (44,7% VS 0,0%,  $p < 0,0001$ ), плаксивость (42,7% VS 16,7%,  $p$

< 0,0001) и агрессивность (16,5% VS 0,0%,  $p = 0,0126$ ). При исследовании типов пищевого поведения было выявлено, что наиболее распространенным среди детей с нарушением жирового обмена являлся экстернальный тип (52,4% VS 0,0%,  $p < 0,0001$ ). Вторым по распространенности являлось эмоциогенное пищевое поведение (34,0% VS 0,0%,  $p < 0,0001$ ). Затем следовали ограничительное (19,4% VS 0,0%,  $p = 0,0069$ ) и компульсивное пищевое поведение (11,7% VS 0,0%,  $p = 0,0069$ ). В последние десятилетия активно обсуждается взаимосвязь ожирения с метаболическим синдромом, основными составляющими которого являются ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, АГ. В целом, детей с ожирением имеющих метаболический синдром было выявлено 31 (30,1%), с большей частотой среди мальчиков (39,7%) по сравнению с девочками (15,0%), а большинство обследованных имели отдельные компоненты этого синдрома.

Таким образом, можно сделать вывод, что нарушение жирового обмена играет большую роль в формировании не только гормональной регуляции, но и своеобразной психологической структуры личности, что, безусловно, влияет на тактику и эффективность лечения этих больных.

## **УЛЬТРАСТРУКТУРА КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК С МАРКЕРАМИ НСV- И НВV-ИНФЕКЦИИ**

***Капустина В.И., Непомнящих Г.И., Непомнящих Д.Л.,  
Постникова О.А.***

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

Хронические заболевания печени остаются серьезной проблемой современной гепатологии, что обусловлено значительным ростом заболеваемости острыми и хроническими формами вирусных гепатитов. Следует отметить, что вирусы гепатитов реплицируются не только в гепатоцитах, но и в клетках крови и других органов.

Целью исследования было изучить структурные особенности клеточных популяций печени и почек у пациентов с маркерами НСV+НВV-инфекций и почечной дисфункцией. Проведено клинико-морфологическое исследование 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин в возрасте 16 – 52 лет) с почечной дисфункцией и маркерами НСV- ( $n=14$ ) и НВV- ( $n=13$ ), а также

микст-инфекции HCV+HBV (n=4). Выполнено комплексное исследование, включающее анализ биохимических показателей крови, серологических маркеров вирусного гепатита, изучение данных о наличии маркеров репликации HCV- и HBV-инфекции. При исследовании пункционных биопсий печени и почек, кроме световой и электронной микроскопии, проводился иммуногистохимический анализ NS3Ag HCV, а также выявление фиброгенных клеточных популяций печени по экспрессии гладкомышечного  $\alpha$ -актина.

При исследовании биоптатов печени с маркерами HCV- и HBV-инфекции отмечается морфологическая монотонность популяции гепатоцитов, что позволяет говорить о снижении реактивности органа в результате не только хронической болезни почек, но и лекарственно индуцированного патоморфоза. К ведущим патоморфологическим изменениям, обнаруженным в биоптатах печени, относятся отсутствие присущей популяции гепатоцитов фенотипической гетерогенности, макровезикулярная липидная инфильтрация, внутриклеточный холестаз, который вызывает непосредственное повреждение гепатоцитов, фиброз центральных вен и перисинусоидальный фиброз, являющиеся универсальными маркерами токсического воздействия.

Структурные изменения в биоптатах почек пациентов с маркерами HCV и HBV-инфекции можно интерпретировать как нефропатию смешанного генеза (токсического, инфекционного, гипертонического). В патогенезе нефропатии ведущая роль принадлежит поражению гломерулярного компартмента, но следует обратить внимание на то, что развитие хронической почечной недостаточности идет параллельно нарастанию степени интерстициального склероза, тубулярной атрофии при минимальной воспалительно-клеточной инфильтрации. Почечная протеинурия связана с повышенной проницаемостью гломерулярных базальных мембран, уменьшением реабсорбционной способности канальцев и десквамацией канальцевого эпителия. В половине наблюдений выявлены лимфоидные агрегаты и фолликулы, являющиеся типичными морфологическими маркерами хронической HCV-инфекции. При наличии серологических маркеров HBV-инфекции (HBsAg) в части образцов выявлялся структурный маркер HBcAg – перстневидная трансформация ядер подоцитов и тубулярных эпителиоцитов.

Таким образом, патологические изменения почек при HCV- и HBV-инфекции могут рассматриваться с позиций системного инфекционного процесса, как составляющие его пато- и морфогенеза, что подтверждает-

ся данными одновременного исследования печени и почек. Отмечено, что значительная часть структурно-функциональных изменений печени при HCV- и HBV-инфекции обусловлена комплексом проводимой терапии, в том числе программным гемодиализом. Влияние, которое оказывают друг на друга патологические процессы в этих органах, должно учитываться не только в аспекте их взаимного патоморфоза, но и при разработке адекватного лечения.

## **ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОЖИРЕНИИ**

*Карапетян А.Р., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Добровольская Н.П.,  
Курганова И.В., Двуреченская О.В.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Ожирение является основным фактором риска формирования метаболического синдрома (МС), представляющего собой сочетание компонентов, определяющих с высокой долей вероятности развитие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений у лиц пожилого возраста. Поскольку абдоминальное ожирение (АО) рассматривают в качестве основного компонента МС, представляет интерес исследовать соотношение частот АО и других компонентов МС, что позволит выявить специфику начальных звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний у лиц разного пола и возраста.

Провели антропометрическое обследование и биохимическое исследование сыворотки крови у 224 мужчины и 282 женщин с избыточной массой тела и ожирением, определили частоту встречаемости МС и его отдельных компонентов с использованием международных гармонизированных критериев МС 2009 года. Возрастные группы мужчин и женщин выделяли в соответствии с возрастной периодизацией онтогенеза. У мужчин первого периода зрелого возраста (22–35 лет) частота АО составила 42,6%, гипертриглицеридемии (ГТГ) – 55,3%, гипоальфахолестеринемии (ГАХС) – 44,7%, гипергликемии – 8,5%, артериальной гипертензии (АГ) – 53,2%; при этом частота МС у молодых мужчин была 40,4%. В группе мужчин второго периода зрелого возраста (36–60 лет) частота АО составила 76,6%, ГТГ – 71,1%, ГАХС – 51,6%, гипергликемии – 27,3%, АГ – 75,8%, МС – 64,1%.

В группе мужчин пожилого возраста (61–74 года) частота АО составила 71,4%, ГТГ – 61,2%, ГАХС – 28,5%, гипергликемии – 22,4%, АГ – 81,6%, МС – 53,1%.

У женщин первого периода зрелого возраста (21–35 лет) частота АО составила 61,0%, гипертриглицеридемии (ГТГ) – 23,7%, гипоальфахолестеринемии (ГАХС) – 50,8%, гипергликемии – 1,7%, артериальной гипертензии (АГ) – 25,4%; при этом частота МС у молодых женщин была 28,8%. В группе женщин второго периода зрелого возраста (36–55 лет) частота АО составила 65,7%, ГТГ – 25,3%, ГАХС – 42,8%, гипергликемии – 3,6%, АГ – 45,8%, МС – 31,3%. В группе женщин пожилого возраста (56–74 года) частота АО составила 86,0%, ГТГ – 63,2%, ГАХС – 64,9%, гипергликемии – 28,1%, АГ – 91,2%, МС – 73,7%.

Полученные результаты позволяют говорить о том, что у мужчин, начиная уже с первого периода зрелого возраста, именно абдоминальное ожирение выступает ведущим фактором развития метаболических и сосудистых нарушений, причем «возрастной скачок» в накоплении АО и, соответственно, остальных компонентов и в общем МС, отмечен у них уже во втором периоде зрелого возраста. Снижение частоты МС и всех его компонентов, за исключением АГ, у мужчин в пожилом возрасте может быть связано с изменением структуры этой возрастной когорты мужчин.

У женщин, несмотря на высокую частоту АО в первом и втором периодах зрелого возраста, его негативная роль в развитии МС и его компонентов может быть нивелирована за счет высокого фона эстрогенов, но в пожилом возрасте в период менопаузы на фоне гипозэстрогении влияние АО проявляется резким повышением частоты МС и всех его компонентов.

## **АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТИПОВ ОЖИРЕНИЯ: ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ**

***Карапетян А.Р., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Астраханцева Э.Л.,  
Минина Н.Г.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В исследовании приняли участие 91 мужчина и 106 женщин в возрасте от 21 года до 74 лет с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. На основании величины отношения ОТ/ОБ в соответствии с рекомендациями ВОЗ обследо-

ванных мужчин и женщин разделили на группы с гиноидным ( $OT/OB < 0,95$  и  $OT/OB < 0,85$  соответственно) и андройдным ( $OT/OB \geq 0,95$  и  $OT/OB \geq 0,85$  соответственно) типами ожирения. Частоты гиноидного и андройдного типов ожирения в выборке мужчин с ожирением составили 24% и 76% соответственно, а в выборке женщин – 65% и 35% соответственно.

Анализ антропометрических параметров показал, что у мужчин разными типами ожирения не было различий по плечевому диаметру, в то же время тазогребневый диаметр был больше у мужчин с андройдным типом, а трохантерный диаметр – у мужчин с гиноидным типом ожирения. В группе женщин с андройдным типом ожирения величина плечевого диаметра была больше, а тазогребневого диаметра – меньше, чем у женщин с гиноидным типом ожирения. При этом у женщин был выявлен параметр, величина которого коррелирует с обхватом бедер – это трохантерный диаметр. Величины окружностей груди и талии были выше у мужчин и женщин с андройдным типом ожирения, в то время как обхват бедер – был выше у мужчин и женщин с гиноидным типом ожирения. Величины кожножировых складок на плече и спине проявляли лишь тенденцию к увеличению у лиц с андройдным типом ожирения, но у лиц с гиноидным типом ожирения величина складки на бедре была достоверно выше. Величина отношения  $OT/OB$  наиболее показательно отражала топографию жиротложения у мужчин и женщин. Тот факт, что толщина кожножировой складки на животе достоверно не различалась при разных типах ожирения у мужчин и женщин, а величина отношения  $OT/OB$  возрастала статистически значимо у лиц с андройдным типом по сравнению с гиноидным типом ожирения, указывает на увеличение объема висцерального жира.

Анализ биохимических параметров показал, что у мужчин и женщин с андройдным типом ожирения были определены достоверно более высокие уровни ключевых метаболических показателей, характеризующих углеводно-жировой обмен, по сравнению с лицами с гиноидным типом ожирения. При андройдном типе ожирения были выше содержание в сыворотке глюкозы, триглицеридов, общего холестерина на фоне снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности; также был повышен уровень мочевого кислоты. Высокие уровни активности трансаминаз (АСТ и АЛТ) в сыворотке, сочетающиеся с результатами ультразвукового исследования печени, указывали на накопление триглицеридов в гепатоцитах при андройдном ожирении. Направленность изменений биохимических параметров при андройдном типе ожирения по сравнению с гиноидным была однотипной у мужчин и женщин, однако степень выявленных изменений

углеводно-жирового обмена у мужчин была выше, чем у женщин, несмотря на меньшую величину относительной массы жировой ткани –  $30,0 \pm 4,6\%$  и  $38,6 \pm 2,9\%$  соответственно.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о том, что развитие нарушений углеводно-жирового обмена у лиц с ожирением во многом определяется типом отложения жировой ткани, однако оно имеет гендерные различия, поскольку при одинаковой направленности выраженность нарушений углеводно-жирового обмена выше у лиц мужского пола.

## **ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРОАДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА**

***Карапетян А.Р., Гормольсова Е.В., Рзаев Д.А.***

*Федеральный центр нейрохирургии, Новосибирск, Россия*

Оперативному вмешательству преимущественно подлежат аденомы гипофиза, которые вызывают зрительные нарушения, выраженные гормональные нарушения в виде гипер- и/или гипопункции, а также в случаях возникновения кровоизлияния в аденоме с быстрым развитием клиники зрительных нарушений. Большинство макроаденом не склонны к быстрому или инфильтративному росту, редко имеют многоузловой характер строения. Сложность радикального удаления в части случаев определяется плотностью опухолевой ткани или выраженным анте- либо латероселлярным ростом. Также это может определять тяжесть послеоперационных осложнений проявляющихся, как правило, в форме гипопитуитарных нарушений.

В течение 2014 г в отделении нейроонкологии ФЦН было прооперировано 53 пациента, включая 25 мужчин и 27 женщин, в возрасте  $49,4 \pm 11,8$  и  $49,1 \pm 12,4$  года соответственно, с аденомами гипофиза. У 50 пациентов (96%) размеры аденомы в объеме превышали 10мм. Нарушение зрения выявлено у 41 пациента (79%), в то время как эндокринные нарушения – у 22 пациентов (42%). Из них у 15 пациентов (29%) аденомы проявляли повышенную гормональную активность. Наиболее часто встречались акромегалия – опухоли с повышенным синтезом соматотропного гормона, которая была выявлена у 9 пациентов (4 мужчин и 5 женщин), пролактинома выявлена у 3 пациентов (2 мужчин и 1 женщины), кортикотропинома также обнаружена у 3 пациентов (1 мужчины

и 2 женщин). Обратная ситуация в виде исходной гипофункции выявлена у 9 пациентов, из них пангипопитуитаризм – у 5 пациентов, гипогонадизм – у 3 пациентов и гипокортицизм – у 1 пациента. Обращает внимание, что гипофункции чаще встречались у мужчин (8 мужчин и 1 женщина). При этом только в 2 случаях у мужчин с пролактиномами выявлялись признаки гипогонадизма. Интересным фактом явилось то, что гормональной активностью обладают маленькие размером до 10 мм (кортикотропиномы, соматотропиномы), и большие опухоли размером более 31 мм (пролактиномы, часто многоузловые), в то время как гипофункцию чаще вызывают средние (размером от 21 до 31 мм), и большие опухоли (размером более 31 мм).

После проведенного оперативного вмешательства эндокринные нарушения в виде прекращения одной, нескольких или всех видов эндокринной секреции гипофиза были выявлены у 19 пациентов, включая 12 мужчин и 7 женщин (48% и 28% соответственно); в виде пангипопитуитаризма у 7 мужчин и 1 женщины (из них 5 мужчин с предоперационным пангипопитуитаризмом), вторичного гипотиреоза – у 5 мужчин и 3 женщины, вторичного гипокортицизма – у 2 женщин и сочетанного вторичного гипокортицизма гипотиреоза – у 1 женщины. Развитие послеоперационной гипофункции зависит и от размера опухоли. Так, гипофункция гипофиза была выявлена у 3 пациентов с маленьким объемом опухоли, у 6 пациентов со средним объемом и у 9 пациентов с большим объемом опухоли.

Таким образом, наиболее частой причиной оперативного вмешательства являются макроаденомы, вызывающие нарушение зрения. У пациентов, подвергшихся оперативному лечению, не выявлено существенных возрастных и гендерных отличий. Практически треть аденом проявляет гормональную активность, которая чаще других обусловлена повышенным синтезом СТГ. Каждая пятая аденома, наоборот, ассоциирована с развитием той или иной гипофункции гипофиза. При этом развитие послеоперационных нарушений в виде той или иной гипофункции ассоциировано с полом, наличием исходной гипофункции и размером опухоли.



## СВЯЗЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ С ТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

*Карпетян А.Р., Денисова А.О., Пинхасов Б.Б., Селяницкая В.Г.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Показано, что первичное ожирение может протекать по разным патогенетическим механизмам, которые во многом будут определять тип жиросотложения (Пинхасов Б.Б., 2012). Для лиц с гиноидным типом более характерно преимущественное использование углеводов в энергообмене и потребление углеводов с пищей, при андроидном типе жиросотложения, наоборот, характерны жировой тип метаболизма и преобладание жиров в рационе. Для женщин с гиноидным типом ожирения в большей степени характерны эмоциогенные и компульсивные нарушения пищевого поведения, в то время как для женщин с андроидным типом – экстернальные нарушения пищевого поведения. Пациенты с андроидным типом ожирения имеют более выраженные нарушения углеводно-жирового обмена, что проявляется в двукратном превалировании у них метаболического синдрома. В исследовании проверяли гипотезу о гендерных особенностях выраженности психологического стресса, стрессоустойчивости и тревожно-депрессивных нарушений, и их связи с типами ожирения.

Обследовали группу мужчин ( $n=20$ ) и женщин ( $n=32$ ) с ожирением, индекс массы тела составил  $35,8 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup> и  $36,4 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно. На основании величины отношения ОТ/ОБ в соответствии с рекомендациями ВОЗ мужчин и женщин разделили на группы с гиноидным (ОТ/ОБ < 0,95 и ОТ/ОБ < 0,85 соответственно) и андроидным (ОТ/ОБ  $\geq 0,95$  и ОТ/ОБ  $\geq 0,85$  соответственно) типами ожирения.

Для выявления стрессовых изменений в соматических, поведенческих и эмоциональных областях использовали шкалу PSM–25 (Лемура–Тесье–Филлиона), стрессоустойчивость оценивали по опроснику Холмса и Раге, выраженность тревожно-депрессивных нарушений оценивали по Госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Проведенный анализ показал, что выраженность психологического стресса по шкале PSM–25 у женщин относительно мужчин достоверно выше:  $97,8 \pm 25,3$  против  $78,8 \pm 27,9$  баллов ( $p < 0,001$ ). При этом стрессоустойчивость у женщин также была ниже:  $191,4 \pm 140,2$  против  $156,4 \pm 128,4$  баллов у мужчин (на уровне тенденции,  $p = 0,112$ ). Все вышеперечисленное ассоциировано у женщин с более выраженными тревожно-депрессивными нарушениями:  $13,1 \pm 6,0$  против  $12,2 \pm 3,7$  баллов у мужчин ( $p < 0,048$ ).

При оценке особенностей выраженности стресса в группах мужчин и женщин с разными типами ожирения показано, что выраженность психологического стресса была выше у мужчин с гиноидным типом ожирения, а у женщин, наоборот, с андройдным типом ожирения. Та же ситуация и в отношении выраженности тревоги и депрессии, уровень которых был выше у мужчин с гиноидным типом ожирения по сравнению с андройдным, и, наоборот, у женщин с андройдным типом ожирения выраженность тревожно-депрессивных нарушений была достоверно выше по сравнению с женщинами с гиноидным типом ожирения. По стрессоустойчивости группы мужчин и женщин с разными типами ожирения не различались.

Таким образом, женщины в большей степени чем мужчины подвержены воздействию психологического стресса, у них менее выражена стрессоустойчивость, они в большей степени подвержены тревожно-депрессивным расстройствам. При этом мужчины и женщины с нехарактерными для данного пола типами ожирений (гиноидным для мужчин и андройдным для женщин) в большей степени подвержены психологическому стрессу и тревожно-депрессивным нарушениям, что может быть связано с несоответствием импринтированным в критические периоды онтогенеза стереотипам социальной и личностной гендерной идентичности.

## **ВЛИЯНИЕ НЕТОКСИЧНЫХ ДОЗ ГЕРБИЦИДА 2,4-Д НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Карманова Д.С., Чеснокова Л.А., Красиков С.И.*

*Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург,  
Россия*

Согласно современным представлениям, ожирение, достигшее размеров эпидемии как в развитых, так и развивающихся странах, может быть связано с загрязнением окружающей среды (А. М. Prentice, 2006). Вместе с тем, эти выводы основываются на популяционных исследованиях и сопоставлении объемов выбросов в окружающую среду с увеличением числа лиц с избыточной массой тела. Прямые данные о влиянии различных поллютантов на развитие избыточной массы тела и ожирения в настоящее время малочисленны и неоднозначны. Исходя из этого, нами было изучено влияние поступления с питьевой водой гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксу-

снoй кислоты (2,4-Д) на динамику массы тела в эксперименте у растущих крыс. Данный гербицид является одним из широко применяемых в сельскохозяйстве.

Эксперименты выполнены на 32 крысах-самцах линии Вистар начальной массой 170 г. Все животные были разделены на 2 группы. 1-я группа являлась контролем ( $n = 16$ ). Животные этой группы содержались на стандартном пищевом рационе и потребляли бутилированную воду. Крысы 2-й группы ( $n = 16$ ) с водой получали 2,4-Д в концентрации, соответствующей 0,015 мг/л, что составляет 0,5 ПДК (1 ПДК равна 0,03 мг/л согласно СанПиН 2.1.4.1074–01 Питьевая вода). Животные имели неограниченный доступ к пище и питьевой воде. Контроль за потреблением питьевой воды осуществлялся путем ежедневного взвешивания тары. До начала эксперимента, а также каждые 7 дней проводилось взвешивание животных. Длительность эксперимента составила 42 суток. Математические расчеты выполнены с помощью программы Microsoft Excel.

Как показали результаты исследований, масса животных контрольной группы за время эксперимента возросла почти на 75% и составляла примерно 290 граммов. У животных 2-й группы, употреблявших воду с содержанием 2,4-Д, масса возросла на 80% от исходного уровня и к концу эксперимента составляла 320 граммов. Следует отметить, что максимальный прирост массы тела у животных, получавших 2,4-Д, отмечался в первые 2 недели опыта. Последующие этапы исследования характеризовались примерно одинаковыми темпами прироста массы и, таким образом, сформировавшаяся ранее разница в массе тела сохранялась до конца исследования. Таким образом, результаты проведенного исследования могут свидетельствовать о том, что химические вещества, в частности из хлорорганических соединений, способны оказывать влияние на массу организма, способствуя ее увеличению. Механизм наблюдаемого эффекта может быть объяснен, как дизрапторным действием 2,4-Д, так и способностью этого ксенобиотика подвергаться биотрансформации в реакциях с участием системы цитохрома Р-450, генерирующих активные формы кислорода. Развивающийся оксидативный стресс может быть одним из факторов, приводящих к избыточной массе тела.

# **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА ПРИ ОЖОГЕ КОЖИ 3Б СТЕПЕНИ У КРЫС**

<sup>1,2</sup> Карнов М.А., <sup>1</sup> Троицкий А.В., <sup>1</sup> Гуляева Е.П., <sup>1</sup> Старостенко А.А.,  
<sup>1</sup> Быстрова Т.Н.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия

По данным ВОЗ за 2004 год в мире около 11 миллионов человек получили ожоги различной степени тяжести, требовавшие специализированной медицинской помощи. Ежегодно происходит 265000 случаев смерти, вызванных ожогами (ВОЗ, 2014), а на территории России летальность ожоговых больных достигает 16,7% (Смирнов С.В., 2009). Тяжесть ожогов и высокий риск возникновения различного рода осложнений у больных, получивших ожоговую травму, обуславливают необходимость своевременного и комплексного их лечения (ВОЗ, 2011). Комплексное лечение ожогов возможно в условиях специализированных медицинских учреждений и включает не только уход за областью ожога, профилактику развития ожогового шока, присоединения инфекции, но и создание местных благоприятных условий для регенерации поврежденного участка тканей (Вихриев Б.С., Бурмистров В.М., 1981; Арьев, Т.Я., 1971). Кроме того, лечение ожогов носит этапный характер. В ходе лечения применяют различные средства и манипуляции, направленные на коррекцию отдельных фаз регенерации и воспалительной реакции в поврежденной ткани (В.К. Гостищев, Э.Х. Байчаров, Г.Н. Берченко, 1984; Wysocki, A.B., 1993; В.В. Чаплинский, М.Е. Липкин, В.С. Яковлев, 1976; С.С. Слесаренко, Л.А. Франкфурт, 1998).

Целью работы было исследовать процессы репаративной регенерации в коже при лечении ожога 3Б степени композицией лекарственных средств на основе окисленного декстрана. В эксперименте были использованы крысы-самцы породы Wistar, массой 190–210 г. Животные были разделены на три группы, в каждой группе по 9 особей. Крысам моделировали ожог 3Б степени. Первую группу (1-я группа) составили не леченные животные. Крысам во второй группе (2-я группа) с ожогом кожи 3Б степени на область травмы наносили многокомпонентную лекарственную композицию на основе окисленного декстрана. В 3-ю группу отнесли животных, получавших в качестве местного лечения декспантенол. Исследовали кожу крыс в обла-

сти нанесения ожоговой травмы и пограничной к ожогу области. Площадь ожогового дефекта на 3, 21 и 32 сутки после нанесения ожога, вычисляли по фотографиям с использованием программы Corel Draw 10.0. Подсчитывали объёмную и численную плотность сосудов в дне и краях области ожоговой травмы на 21 и 32 сутки.

Численная и объёмная плотности сосудов у животных 2-й группы на 21 и 32 сутки после нанесения ожога были больше величин аналогичных показателей у крыс в 1-й и 3-й группах. При этом в коже крыс на 21 и 32 сутки в большем количестве, в сравнении с животными двух других групп, были представлены волосяные фолликулы и сальные железы. При этом площадь дефекта уменьшалась от 3 к 21 суткам у животных во всех трёх группах, однако у животных 2-й группы площадь ожога к 32 суткам сократилась почти в 5 раз в сравнении с таковой на 3 сутки, что связано с депонированием коллагена в дне и краях дефекта и его эпителизацией.

Таким образом, применение композиции лекарственных средств на основе окисленного декстрана сопровождается активной васкуляризацией зоны повреждения, что способствует улучшению трофики в раневом регионе и сокращению площади дефекта, поддерживая репаративную регенерацию в коже крыс.

## **ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ОРГАНАХ МЫШЕЙ**

<sup>1</sup> Ким Л.Б., <sup>1</sup> Путьгина А.Н., <sup>2</sup> Егорова С.Н., <sup>1</sup> Юдин К.Б.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск,  
Россия

Целью исследования было изучить активность металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ у мышей в процессе старения.

В работе использовали мышей самцов линии BALB/c (n = 20), полученных из питомника НИИ иммунологии СО РАМН (Новосибирск, Россия). Животных выводили из эксперимента в 2, 6 и 12 месячном возрасте путем дислокации позвонков в шейном отделе. После декапитации у мышей со-

бирали кровь для получения сыворотки, выделяли и взвешивали органы (печень, легкие, селезенку). Гомогенаты органов подвергали замораживанию при  $-70^{\circ}\text{C}$  для последующего исследования. Активность металлопротеиназ оценивали по de Grauw (2009) с использованием флуоресцентного пептидного субстрата FS-6. Измерения выполняли на спектрофлуориметре Shimadzu RF-5301 PC (Япония). Концентрацию тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП) типа 1 и 2 в сыворотке крови и гомогенатах органов определяли с помощью наборов ИФА для мышей (Ray Biotech, Mouse TIMP-1 ELISA Kit, Mouse TIMP-2 ELISA Kit, USA). Оптическую плотность измеряли при 450 нм с использованием планшетного ридера Stat Fax-2100 Microplate Reader (Awareness Technology Inc.). Результаты работы. В печени 2 месячных мышей отмечено максимально высокое содержание ТИМП-1 и ТИМП-2, что обеспечивало низкую активность ММП. В 6 месяцев содержание ТИМП-1 снижено в 1,9 раза и ТИМП-2 – в 1,4 раза, что сопровождалось увеличением активности ММП в 1,2 раза. В 12 месяцев дальнейшее снижение содержания ТИМП-1 в 4,6 раза и ТИМП-2 в 3 раза относительно значений в 2 месяца. Такая реакция ТИМП привела к резкому увеличению (в 5 раз) активности ММП относительно значений 2 месячного возраста. В легких в 2 месяца отмечена максимальная активность ММП при относительно высоком содержании ТИМП-1 и низком содержании ТИМП-2. В 6 месяцев на фоне снижения содержания ТИМП-1 в 2,5 раза, но увеличения содержания ТИМП-2 в 1,2 подавлялась активность ММП в 2,9 раз. В 12 месяцев увеличение содержания ТИМП-1 и ТИМП-2 почти в 2 раза обеспечивало минимальную активность ММП по сравнению с 2 и 6 месячным возрастом. В селезенке в 2 месяца активность ММП в основном контролируется ТИМП-2. В 6 месяцев наблюдается увеличение содержания ТИМП-1 в 4,5 раз при снижении содержания ТИМП-2 в 1,4 раза, что приводит к снижению активности ММП в 1,8 раза. В 12 месяцев снижение обоих ТИМП сопровождалось закономерным приростом активности ММП. В сыворотке крови содержание ТИМП-1 было максимальным в 2 месяца, с возрастом оно снижалось и в 12 месяцев оно было уже в 2 раза ниже по сравнению с данными 2 месяцев. Содержание ТИМП-2 было минимальным в 2 месяца, в 6 месяцев увеличивалось в 1,6 раза и сохранялось на этом уровне в 12 месяцев. Таким образом, оценка активности ММП и содержания ТИМП-1 и ТИМП-2 продемонстрировала различную динамику соотношения изученных показателей в зависимости от возраста животных. Неконтролируемое повышение активности ММП в печени в 12 месячном возрасте, легких и селезенке в 2 месячном возрасте характеризуют эти пе-

риоды как критические для риска развития возраст-зависимых процессов, последствием которых может быть активное фиброзирование органов.

**При выполнении работы использовали оборудование ЦКП  
«Современные оптические системы» НИИЭКМ.**

## **СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРОТЕОГЛИКАНОВ В ОРГАНАХ МЫШЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

<sup>1</sup> *Ким Л.Б., <sup>1</sup> Пуяткина А.Н., <sup>2</sup> Егорова С.Н.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск,  
Россия*

Целью исследования было изучить структурные изменения протеогликанов в органах мышей в разные возрастные периоды.

В работе использовали мышей самцов линии BALB/c ( $n = 20$ ), полученных из питомника НИИ иммунологии СО РАМН (Новосибирск, Россия). Средняя продолжительность жизни этих мышей составляет в среднем 12–18 мес. Животных выводили из эксперимента в 2, 6 и 12 месячном возрасте путем дислокации позвонков в шейном отделе. После декапитации у мышей собирали кровь для получения сыворотки, выделяли и взвешивали органы (печень, легкие, селезенку). Гомогенаты органов подвергали замораживанию при  $-70^{\circ}\text{C}$  для последующего исследования. Выделение протеогликанов (ПГ) проводили по A.D. Theocharis и др. (2002), S.S. Skandalis и др. (2006). Содержание сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) определяли по методу J.G.N. Jong и др. (1989, 1992), концентрацию белка по методу M.M. Bradford (1976), уроновые кислоты по T. Bitter, H.M. Muir (1962) и галактозы по J.H. Roe (1955). Измерение оптической плотности проб проводили на спектрофотометре PD-303S «Apel» (Япония).

Содержание сГАГ в печени мышей увеличивалось с возрастом ( $p < 0,05$ ). В легких отмечено максимально высокое содержание в 12 месяцев, тогда как в 2 и 6 мес в 10 раз было ниже ( $p = 0,001$ ). В селезенке оно увеличивалось к 6 мес ( $p = 0,012$ ). и оставалось на этом уровне в 12 мес. Количественное сравнение по органам выявило в печени минимальное содержание сГАГ. Содержание уроновых кислот во всех органах с возрастом увеличивается, но во все сроки сохраняется низкое содержание в печени, максимальное

содержание в селезенке, легкие занимают по этому показателю среднее положение. Содержание галактозы во все органах увеличивалось к 6 мес, к 12 мес снижалось относительно данных 6 мес, но оставалось выше по сравнению с данными 2 мес. Надо заметить, что содержание галактозы в селезенке было наибольшее в 6 мес и 12 мес относительно других органов. Такая же динамика отмечена в содержании белка в ПГ – увеличение к 6 мес с последующей тенденцией к снижению к 12 мес в легких и селезенке, за исключением печени. В этом органе к 12 мес содержание белка было выше, чем в 6 мес ( $p=0,009$ ).

Количественное исследование содержания сГАГ, уроновых кислот, галактозы, белка в выделенных протеогликанах печени, легких и селезенки продемонстрировало особенности метаболизма внеклеточного матрикса, в частности протеогликанов в разные возрастные периоды жизни мышей линии BALB/c. Интенсивность метаболизма протеогликанов меняется в разных органах с разной скоростью. В печени обмен возрастает к 12 мес, однако гексозамины, содержащие галактозу, в этом возрасте снижаются на фоне значимого увеличения сГАГ и уроновых кислот, что может служить свидетельством преобладания сГАГ, содержащих в дисахариде глюкозамин. В легких 6 мес мышей обмен усилен с преобладанием хондроитин сульфатных протеогликанов, в 12 месячном возрасте преобладают протеогликаны с малой белковой частью (декорин и бигликан), участвующие в формировании коллагеновых фибрилл и регулирующие фибрилlogenез. В селезенке интенсивность обмена протеогликанов максимальна в 6 мес, но в 12 месячном возрасте наметилась тенденция снижению.

**Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП  
«Современные оптические системы» НИИЭКМ.**



# **ВЛИЯНИЕ ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА НА СТРУКТУРУ ПРОТЕОГЛИКАНОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ОРГАНОВ МЫШЕЙ**

**Ким Л.Б., Пуяткина А.Н.**

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Целью исследования было изучить реакцию протеогликанов в органах мышей при введении изотонического раствора.

Работа выполнена на 2-х месячных мышах-самцах линии BALB/c, полученных из питомника НИИ иммунологии СО РАМН (Новосибирск, Россия). Мышам однократно внутривенно вводили 0,5 мл 0,87 % раствор NaCl (опытная группа), контролем служили интактные мыши. Животных выводили из эксперимента на 60 и 180 сутки. Органы мышей (печень и легкие) выделяли, взвешивали и замораживали при  $-700^{\circ}\text{C}$  для дальнейших исследований. Из органов выделяли протеогликаны, определяли содержание сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ), белка, уроновых кислот (УК), галактозы (Гал). Измерение оптической плотности проб проводили на спектрофотометре PD-303S Apel (Apel, Japan) в соответствии с указанными длинами волн для каждого измеряемого аналита. Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет прикладных программ Statistica v. 10,0 (Stat Soft Inc., 2011).

Анализ структуры протеогликанов выявил ряд изменений в обоих органах мышей. В печени и легких содержание сГАГ на 60 ( $p = 0,0005$ ) в 4 раза и 180 сутки ( $p = 0,0005$ ) в 3 раза было выше относительно контроля. Содержание белка на 60 сутки ( $p = 0,0005$ ) в печени 1,9 раз и в легких в 1,5 раза превысило контрольные значения, но на 180 сутки оно снижалось в обоих органах. К этому сроку (180 сутки) содержание УК ( $p = 0,038$ ) снижалось в печени в 1,6 раза и в легких 2,9 раза.

В контрольной группе животных в печени содержание сГАГ, белка и галактозы к 180 суткам увеличивается относительно данных 60 суток, в легких увеличение замечено только для белка и галактозы. При этом масса органов в сыром и сухом виде оставалась постоянной: не было разницы в массе между 60 и 180 сутками.

После введения изотонического раствора масса сырой ткани печени на 60 ( $p = 0,001$ ), 180 сутки ( $p = 0,0005$ ) и сухой ткани на 180 сутки ( $p = 0,026$ ) была меньше, чем у контрольных животных. Кроме того, масса сухой ткани печени в опытной группе на 180 сутки была снижена по сравнению с 60 сутками ( $p = 0,001$ ).

В легких после введения изотонического раствора масса сырой ткани на 180 сутки оказалась сниженной, но масса сухой ткани повышенной на 60 сутки относительно контроля. Масса легких в опытной группе, как в сыром, так и сухом виде на 180 сутки была снижена относительно массы на 60 сутки.

Однократное внутривенное введение изотонического раствора индуцирует структурные изменения в протеогликанах печени и легких мышей. Увеличение в печени на 60 сутки сГАГ и белка свидетельствует о синтезе протеогликанов, в легких наряду с этим увеличение галактозы и снижение уроновых кислот говорит о преобладающем синтезе протеогликанов, содержащих дерматан сульфат. Отмеченное на 180 сутки снижение содержания белка, уроновых кислот и галактозы на фоне повышенного содержания сГАГ, может служить свидетельством преобладания высокосульфатированных ГАГ (гепарин, дерматан сульфат). У контрольных животных содержание в органах сГАГ, белка и галактозы на 180 сутки было выше, чем на 60 сутки, что связано с возрастными изменениями.

**При выполнении работы использовали оборудование ЦКП  
«Современные оптические системы» НИИЭКМ.**

## **ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Ким Л.Б., Пуяткина А.Н., Кожин П.М., Садовенко С.М.,  
Нещадим Д.В., Чечушков А.В.**

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Цель исследования заключалась в определении биологического возраста с использованием физиологических показателей у рабочих горнорудной промышленности в арктической зоне РФ.

Исследование выполнено в ноябре-декабре 2014 г. в Мурманской области (67° с.ш.) с соблюдением этических стандартов с использованием информированного согласия обследованных лиц на участие в исследовании. Все испытуемые мужчины (86 человек, календарный возраст (КВ) =  $44,4 \pm 1,4$  года, северный стаж =  $20,4 \pm 1,4$  года, рабочий стаж =  $24,5 \pm 1,5$  года), жители рабочего поселка, занятые в горнорудной промышленности. Проводили анкетирование, физикальное обследование, забор биологического материала. В анкету были

включены стандартные сведения, отражающие социальные, профессиональные характеристики горняков, а также физиологические показатели, необходимые для определения биологического возраста (БВ) по В.П. Войтенко (1991, 4 вариант). Кроме того, анкета содержала вопросы, отражающие субъективную оценку здоровья – самооценку здоровья (СОЗ). Наличие тесных связей индекса СОЗ с рядом клинико-физиологических показателей определило выбор метода определения БВ по В.П. Войтенко (1991), в котором показатель БВ сравнивается с величиной должного БВ, рассчитываемый по формуле с привлечением КВ испытуемого. По мнению автора, величина должного БВ характеризует популяционный стандарт возрастного износа и может рассматриваться как популяционный стандарт старения. Группу сравнения составили 14 мужчин аналогичного возраста (средний возраст  $42,86 \pm 3,4$  года), проживающие в городе Новосибирске.

При отсутствии разницы в величине КВ, БВ в группе северян превышал на 7 лет должный БВ (популяционный стандарт) и на 8 лет БВ группы сравнения. Индекс старения ( $p=0,003$ ) и самооценки здоровья ( $p=0,01$ ) также были выше в группе северян. Отмечены различия по темпу старения: в группе северян ниже оказалась частота встречаемости лиц с нормальным темпом старения (20%) и замедленным (10%), но выше частота встречаемости с ускоренным темпом старения (70%) относительно группы сравнения (30%, 21% и 35%, соответственно). В группе северян БВ тесно коррелировал с патологическим индексом ( $r=0,74$ ,  $p<0,01$ ) и индексом СОЗ ( $r=0,74$ ,  $p<0,01$ ). Установлены также положительные корреляционные связи средней силы с КВ ( $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ), северным стажем ( $r=0,53$ ,  $p<0,01$ ), должным БВ ( $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ). Выявлена обратная связь средней силы с коэффициентом скорости старения ( $r=-0,26$ ,  $p<0,05$ ), психологическим возрастом ( $r=-0,31$ ,  $p<0,01$ ). БВ обратно коррелировал с физическим функционированием ( $r=-0,46$ ,  $p<0,0002$ ), общим состоянием здоровья ( $r=-0,46$ ,  $p<0,0001$ ). Таким образом, определение БВ по методу В.П. Войтенко у горняков на Европейском Севере продемонстрировало высокий процент лиц с преждевременным старением.

**Исследование выполнено при поддержке Президиума РАН по программе фундаментальных исследований «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации».**

## ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ГОРНЯКОВ НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ

<sup>1</sup> Ким Л.Б., <sup>1</sup> Геворгян М.М., <sup>1</sup> Пуяткина А.Н., <sup>2</sup> Цытышева О.Б.,

<sup>1</sup> Козарук Т.В., <sup>1</sup> Пинхасов Б.Б., <sup>1</sup> Воронина Н.П., <sup>1</sup> Долгова Н.А.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск;

<sup>2</sup> Ловозерская центральная районная больница, Мурманская область,  
Россия

Целью исследования было выявить возрастные особенности липидного спектра у рабочих горнорудной промышленности на Европейском Севере.

Исследование выполнено в период полярной ночи (ноябрь–декабрь) в Мурманской области (67° с.ш.). Были обследованы 86 мужчин трудоспособного возраста (средний возраст  $44,4 \pm 1,4$  года, полярный стаж –  $20 \pm 1,4$  года), работающие на руднике. Первичная обработка крови выполнена в ЦКП Научного отдела медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике КНЦ РАН (Апатиты). Липидный спектр оценивали на биохимическом анализаторе AU 480 Beckman Coulter (США). Группу сравнения составили 14 мужчин аналогичного возраста (средний возраст  $42,8 \pm 3,4$  года), проживающие в Новосибирске.

Содержание общего холестерина (ОХ), ЛПНП и триглицеридов (ТГ) у горняков не выходило за границы референсных значений и не отличалось от данных группы сравнения. Однако содержание ЛПВП ( $p=0,05$ ) и аполипопротеина А1 (апо А1) было повышено ( $p=0,002$ ), тогда как содержание аполипопротеина В (апо В) – снижено ( $p=0,0005$ ) относительно данных группы сравнения. Получены различия в возрастном аспекте. Содержание ОХ выше 5 ммоль/л отмечено в 3 группах (40–49, 50–59 и 60–69 лет) с максимумом в группе 50–59 лет. Максимальное содержание ТГ наблюдали в группе 40–49 лет (выше 2 ммоль/л, что превышает верхнюю границу референсных величин). Минимальное содержание ТГ было в группе молодых мужчин (до 29 лет). Наибольшее содержание ЛПВП и ЛПНП было в группе 50–59 лет. В этой же группе наблюдали максимальное содержание апо А1 и апо В, тем не менее содержание последнего показателя не достигло значений нижней границы референсных величин. Коэффициент атерогенности во всех группах превышал допустимую величину (3,0 ед.), особенно в группе 40–49 лет. Корреляционный анализ показал, что показатель ОХ имеет статистически значимую положительную связь не только с другими липидными параметрами (ЛПНП –  $r=0,96$ , апо В –  $r=0,92$ , ТГ –  $r=0,55$ ), но и с календарным возрастом ( $r=0,42$ ), биологическим возрастом ( $r=0,50$ ), северным стажем ( $r=0,42$ ) и ИМТ ( $r=0,34$ ). Он обрат-

но коррелировал с индексом старения ( $r = -0,32$ ). ТГ коррелировали с ЛПНП ( $r = 0,51$ ), апо В ( $r = 0,59$ ), коэффициентом атерогенности ( $r = 0,65$ ), а также с ИМТ ( $r = 0,47$ ), биологическим возрастом ( $r = 0,31$ ), коэффициентом скорости старения ( $r = 0,30$ ). ЛПНП имели закономерную связь с апо В ( $r = 0,95$ ), коэффициентом атерогенности ( $r = 0,40$ ). Наряду с этим имеется связь средней силы с календарным возрастом ( $r = 0,37$ ), биологическим возрастом ( $r = 0,46$ ), северным стажем ( $r = 0,38$ ) и ИМТ ( $r = 0,30$ ), патологическим индексом ( $r = 0,32$ ), обратная связь с индексом старения ( $r = -0,25$ ). Для апо В характерны связи, свойственные для ЛПНП, но проявилась дополнительно связь с самооценкой здоровья ( $r = 0,26$ ). Отмечены близкие по силе и направленности корреляционные связи для апо А1 и ЛПВП.

Таким образом, изменения липидного спектра у горняков на Севере тесно связаны с календарным и биологическим возрастом, северным стажем.

**Исследование выполнено при поддержке Президиума РАН по Программе фундаментальных исследований «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации».**

## **СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА**

**Ким В.Л., Соколова Т.М., Хаятова З.Б., Козак Ю.В., Маринкин И.О.**

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Городская клиническая больница №25, Новосибирск, Россия*

Болезни мочеполовой системы осложняют течение беременности и родов, являются одними из пусковых механизмов гестоза, кровотечения в родах, приводят к невынашиванию беременности и перинатальной заболеваемости и смертности (Иремашвили В.В., 2007). Анализ научной литературы свидетельствует о наличии сложных патогенетических взаимосвязей между воспалением и беременностью (Газиева И.А. и др., 2009), что значительно затрудняет своевременное прогнозирование риска развития осложнений

беременности при заболеваниях почек, в частности, при хроническом пиелонефрите (ХП) и разных вариантах его течения.

Целью исследования было выявить изменения состояния про- и антиоксидантной активности сыворотки крови беременных с различными вариантами течения хронического пиелонефрита. Всего обследовали 91 беременную женщину в акушерском отделении патологии беременности ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №25» (Новосибирск). Обследованные женщины были разделены на 3 группы: в I-ую группу были включены 30 здоровых беременных; во II-ую – 30 беременных с ХП в стадии ремиссии и в III-ю – 31 беременная с ХП в стадии обострения. Исследования проводили на сроке 22–25 нед., затем после курса антибактериальной терапии на 34–36 нед. беременности.

Про- (ПОА) и антиоксидантную активности (АОА) сыворотки крови оценивали методами хемилюминесцентного анализа согласно методикам, предложенным Д.Н. Маянским и соавт. (1996) и Журавлевым А.И., Журавлевой А.И. (1975). Для оценки баланса «оксиданты-антиоксиданты» рассчитывали коэффициент соотношения (КС) по формуле:  $КС = [ПОА / АОА] \times 100$ , усл. ед. (Маянский Д.Н. и др., 1996). Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2003. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

В I-й группе беременных ПОА и АОА сыворотки крови находились в пределах нормативных значений. Во II-й группе наблюдали широкий разброс величин с тенденцией увеличения ПОА (у 53,3% женщин) и снижения АОА (у 60%). После курса антибактериальной терапии (34–36 нед.) высокие значения ПОА сохранялись у 16,6%, а низкие значения АОА у 33,3% женщин. Наиболее значимые ( $p < 0,05$ ) повышение ПОА и снижение АОА сыворотки крови были отмечены у беременных III группы. При этом у них же отмечали наиболее выраженный окислительный стресс (ОС), судя по изменению КС. После антибактериальной терапии (34–36 нед.) показатели ПОА и АОА у беременных III группы нормализовались соответственно у 67,7% и 77,4%. Как известно, физиологическая беременность характеризуется развитием ОС, являющегося одним из центральных механизмов адаптации к новым условиям состояния организма женщины, при которой наблюдается сбалансированное состояние про- и антиоксидантной систем на более высоком уровне (Прокопенко В.М. и др., 2010). Результаты исследования показали, что при обострении ХП у женщин III группы развивается выраженный ОС за счет повышения ПОА и снижения АОА сыворотки крови, что может способствовать развитию ослож-

нений беременности, а своевременное использование комплекса мер, включая антибактериальную и антиоксидантную терапии приводить к благоприятному течению беременности и родов.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА**

**Ким В.Л., Соколова Т.М., Хаятова З.Б., Козак Ю.В., Маринкин И.О.**

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Городская клиническая больница №25, Новосибирск, Россия*

Анализ научной литературы свидетельствует о наличии сложных патогенетических взаимосвязей между воспалением и беременностью (Газиева И.А. и др., 2009), что значительно затрудняет своевременное прогнозирование риска развития осложнений беременности при заболеваниях почек, в частности, при хроническом пиелонефрите (ХП) и разных вариантах его течения.

Целью исследования было исследовать цитокиновый профиль сыворотки крови беременных с разными вариантами течения хронического пиелонефрита. Проведено комплексное обследование 91 беременной, находившихся под наблюдением в акушерском отделении патологии беременности ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №25» (Новосибирск). Обследованные женщины были разделены на 3 группы: в I-ую группу были включены 30 здоровых беременных, во II-ую – 30 беременных с латентным течением ХП и в III-ю – 31 беременная с обострением ХП. Обследования проводили на сроке 22–25 нед., затем после курса антибактериальной терапии на 34–36 нед. беременности. Уровни интерлейкинов 1 $\beta$ , 4, 8 и 10 (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, IL-10) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью наборов реагентов ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург. Для сравнительного анализа данных цитокины определяли в сыворотке крови 16 женщин, признанных условно здоровыми (контроль), вне беременности.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2003. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

В сыворотке крови беременных I группы уровни про- (IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов на сроках 22–24 и 34–36 нед. практически не менялись. При этом отмечено недостоверное увеличение IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  относительно контроля. Во II-й группе на сроке 22–24 нед. концентрации IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ , судя по медиане их величин, имели тенденцию к увеличению относительно данных у лиц I-й группы, уровни IL-4 и IL-10 при этом не различались. В то же время к 34–36 нед. у женщин II-й группы отмечено достоверное повышение концентрации IL-8 и TNF- $\alpha$  (медианы распределения соответственно 69 пкг/мл и 81 пкг/мл; контроль – 33 пкг/мл и 38 пкг/мл), а также умеренный рост IL-4 и IL-10. У женщин III-й группы на 22–24 нед. концентрации цитокинов были достоверно выше по сравнению с контролем и остальными группами. Так, медианы величин концентрации IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$  соответственно составляли 146 пкг/мл, 94 пкг/мл и 163 пкг/мл, а IL-4 и IL-10 – 88 пкг/мл и 92 пкг/мл. После курса терапии (34–36 нед.) концентрации IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$  были соответственно в 2,3, 1,8 и 2,5 раза, а IL-4 и IL-10 – в 1,4 и 1,7 раза ниже, чем на сроке 22–24 нед. беременности.

Таким образом, исследование цитокинового профиля свидетельствует об активности воспалительного процесса у женщин III группы, которая существенно снижается после курса терапии. В то же время стоит обратить внимание на рост уровней IL-8 и TNF- $\alpha$  к 34–36 нед. при латентном течении ХП, что свидетельствует об активации воспаления и требует своевременного применения адекватных лечебных мер, чтобы снизить риск развития осложнения беременности и родов.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС НИСАГ

*Климов Л.О. Федосеева Л.А. Маркель А.Л.*

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) является одним из наиболее распространенных способов контроля повышенного артериального давления у пациентов с соответствующей патологией. Основные антигипертензивные препараты, которые доступны на сегодняшний день ингибируют действие РАС. До недавнего времени предполагалось, что анги-



отензин 2 (Ang II) -главный эффектор РАС, проявляет свои свойства только как циркулирующий в крови гормон посредством рецепторов двух подтипов. Однако, в последние десятилетия усилилось понимание значимости не только системной, но и центральной РАС – в структурах головного мозга, – функции которой могут как влиять на формирование гипертонического статуса, так и меняться под его воздействием. Стоит отметить, что РАС мозга в некотором смысле независима от воздействия системной РАС, поскольку большая часть активных компонентов РАС не способна преодолевать гематоэнцефалический барьер. Ингибирование РАС мозга может приводить к неожиданным результатам, поэтому мы приняли его к рассмотрению наряду с системной РАС. Для понимания того, какие элементы системной и центральной РАС могут быть наиболее эффективными мишенями для применения блокаторов мы исследовали экспрессию отдельных ее элементов в структурах головного мозга (экспрессия компонентов системной РАС была исследована нами в предыдущих ранее).

Работа была выполнена на крысах линии НИСАГ с наследственно обусловленной стресс-чувствительной артериальной гипертонией, которые воспроизводят признаки и симптомы свойственные гипертонической болезни человека.

Было показано, что как молодые (1,5 мес.) так и взрослые (7 мес.) крысы НИСАГ имеют отличную от нормотензивных крыс экспрессию ключевых генов РАС. Причем если у взрослых крыс была на 27% увеличена экспрессия АПФ2 (альтернативный путь метаболизма Angt, снижение активности системы), то экспрессия мРНК компонентов РАС молодых крыс, напротив, позволяла говорить о повышенной активности системы (так Angt в продолговатом мозге повышен на 60%, в гипоталамусе на 28%).

Пероральное введение блокаторов РАС (ингибитора ренина – алискерена, ингибитора АПФ – лизиноприла, блокатора рецептора ангиотензина 2 – лозартана) оказало сопоставимый антигипертензивный эффект на 4-месячных крысах НИСАГ по сравнению с животными, получавшими плацебо (снижение артериального давления – АД на 15–20 мм.рт.ст.). Уровень АД крыс НИСАГ, получавшие плацебо достоверно не отличался от того уровня АД у крыс НИСАГ до приема каких-либо препаратов. У молодых крыс НИСАГ (1,5 месяца) эффект снижения АД относительно контрольных животных получавших плацебо удалось достигнуть применяя ингибитор АПФ и блокатор рецепторов ангиотензина 2 первого типа AT1. Применение ингибитора ренина не вызвало снижения АД у экспериментальных животных данной линии и было сопоставимо с АД животных получавших плацебо.

При введении препаратов в мозг было исследовано действие двух препаратов. Блокатор рецептора ангиотензина 2 первого типа AT1 и ингибитор

АПФ продемонстрировали значительный антигипертензивный эффект у 4 месячных крыс НИСАГ.

**Работа поддержана грантом РФФИ №13–04–01492А**

## **КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЦИКЛОФОСФАНА И ТРИТЕРПЕНОИДОВ**

***Клиникова М.Г., Колдышева Е.В.***

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

Кардиотоксический эффект цитостатических препаратов, к которым относится циклофосфан (ЦФ), остается одной из трудноразрешимых проблем современной онкологии. Для снижения негативных эффектов химиотерапии создаются протективные препараты на основе натуральных веществ с противоопухолевыми, цитопротективными, антиоксидантными или детоксикационными свойствами. К таким веществам можно отнести бетулоновую кислоту (БК) с ее производными, однако применение этих агентов все еще вызывает ряд вопросов.

Проведено исследование миокарда крыс-самцов линии Вистар (n=123) после введения ЦФ и/или БК и ее  $\beta$ -аланиламида (АБК), синтезированных в лаборатории медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН. Животным 1–3-й групп вводили однократно внутривенно ЦФ (125 мг/кг), («Биохимик», Саранск), через сутки после введения ЦФ крысам 2-й и 3-й групп ежедневно в/ж вводили водно-твиновый раствор БК (50 мг/кг) или АБК (50 мг/кг), соответственно. Животные 4-й и 5-й групп получали эти вещества в качестве моноагентов в тех же дозах. Животных декапитировали через 3 и 14 сут после введения ЦФ. Подсчет «малых» кардиомиоцитов (КМЦ), КМЦ с литическими и контрактурными повреждениями проводили на парафиновых срезах миокарда (по 500–1000 клеток на животное). Исследование проводили в универсальном микроскопе «Leica DM 4000B» с использованием цифровой фотокамеры «Leica DFC 320» и программы «Leica QWin V3».

Через 3 сут после введения ЦФ во всех группах животных значительно возросло количество КМЦ с контрактурными и литическими пора-

жениями, многократно превышая контрольные значения. Наибольшее количество клеток с контрактурными повреждениями наблюдалось в 1-й группе –  $18,5 \pm 3,5\%$  (против  $1,9 \pm 0,5\%$  в контроле). По количеству КМЦ с литическими повреждениями наибольшее значение обнаружено в 4-й группе –  $37,8 \pm 2,7\%$  (в контроле  $2,4 \pm 0,04\%$ ). Животные 5-й группы демонстрировали достоверное двукратное увеличение количества «малых» КМЦ, схожая тенденция наблюдалась и в 4-й группе, но не достигала достоверных величин. Через 14 сут во 2-й и 4-й группах наблюдалось достоверное увеличение числа «малых» КМЦ – на 105 и 177,3 %,  $p < 0,01$ , соответственно, по сравнению с контрольной группой животных, тогда как в 3-й группе наблюдалось снижение этого показателя по сравнению с контролем (на 55,5%,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что в предыдущий срок в 3-й группе также отмечено уменьшение этого показателя по сравнению с контролем. В миокарде животных 1-й и 2-й групп обнаружено снижение количества КМЦ с контрактурными повреждениями (на 41,8 и 70%,  $p < 0,05$ ) и рост КМЦ с литическими повреждениями (на 56,8 и 52,8%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с 3-и сутками наблюдения, соответственно. В этот срок эксперимента в 3-й группе зафиксировано снижение количества КМЦ с литическими повреждениями (на 29%) по сравнению с предыдущим сроком, что может свидетельствовать об активизации компенсаторных процессов в миокарде животных под действием амида бетулоновой кислоты. Вместе с тем, количество контрактурных повреждений оставалось на том же уровне, что и после 3-х суток.

Таким образом, увеличение количества «малых» КМЦ при действии ЦФ и тритерпеноидов свидетельствует об индукции кардиомиогенеза, однако увеличение числа литически поврежденных КМЦ в миокарде крыс является показателем развития регенераторно-пластической недостаточности, что необходимо учитывать при разработке протективных препаратов на основе тритерпеноидов.

# **ВЛИЯНИЕ АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I НА ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ**

<sup>1</sup> Князев Р.А., <sup>1</sup> Твердохлеб Н.В., <sup>1,2</sup> Колпаков А.Р.

<sup>1</sup> НИИ биохимии, <sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

В литературе давно обсуждается вопрос о существовании в организме эндогенных субстратов, обладающих кардиотоническим гликозидоподобным действием. В отличие от катехоламинов, они повышают КПД миокарда, усиливая сократительную способность без значительного увеличения расхода энергии. На роль эндогенных кардиотоников претендуют как простые соединения, так и сложной структуры.

Важная роль сывороточных липопротеинов (ЛП) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний общеизвестна. В основном, это касается их участия в атеросклеротическом процессе. В последние годы накоплен большой экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о многообразии внесосудистых свойств ЛП. Проведённые ранее в НИИ биохимии исследования выявили у ЛПВП способность усиливать работу изолированного сердца крысы.

Целью настоящей работы стало изучение влияния основного белка ЛПВП – апопротеина А-I (апоА-I) на функциональные показатели работоспособности изолированного по Лангендорфу сердца крысы.

Эксперименты проведены на крысах-самцах Вистар массой 220–250г. За час до опыта животным внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ЕД на крысу). В качестве перфузата использовался модифицированный буфер Кребса-Хензеляйта, при насыщении карбогеном (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>) и постоянном контроле pH (7,4), температура раствора – 37,5°C. Изолированные сердца крыс перфузировали ретроградно по стандартной методике с регистрацией изоволюмического давления в левом желудочке. Аполипопротеин А-I выделяли из ЛПВП человека методом делипидирования с последующим разделением смеси белков методом колоночной хроматографии. Полученный белок обессоливали методом равновесного диализа против физраствора и стерилизовали фильтрами BIOFIL 45мкм. Готовый протеин использовали в течение 3–5 дней.

В концентрациях, близких к физиологическим (20 мМ), апоА-I вызывал стабильное усиление работы сердца, при этом изменения в величине коронарного потока были незначительны, что может свидетельствовать о повышении КПД миокарда. Изучение дозозависимого эффекта показало,

что апоА-I оказывает заметное кардиотоническое действие в концентрации 0,71  $\mu\text{M}$ . Для исследования возможного механизма действия апоА-I были проведены дополнительные исследования с блокаторами  $\text{Ca}^{++}$ -каналов верапамилом и ингибиторами  $\text{Na}^{+}, \text{K}^{+}$ -АТФ-азы дигоксинном и строфантином. Показано, что апопротеин А-I частично устранял угнетающее действие верапамила на сердце. Добавление строфантина на фоне кардиотонического действия апоА-I снимало полученный эффект и угнетало показатели работоспособности миокарда. Аналогичный эффект был получен при использовании дигоксина. Схожая картина наблюдалась при добавлении апоА-I на фоне кардиотонического действия гликозидов.

Таким образом, аполиipoprotein А-I обладает кардиотоническим действием в широком диапазоне концентраций, однако более глубокий механизм этого эффекта требует дальнейших исследований. Понимание этого процесса откроет в перспективе возможности по использованию апоА-I в качестве эндогенного стимулятора сердечной деятельности.

## **ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ЛЕПТИНА САМКАМ МЫШЕЙ В СЕРЕДИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И СКЛОННОСТЬ К РАЗВИТИЮ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПОТОМКОВ РАЗНОГО ПОЛА**

*<sup>1</sup>Кожеевникова В.В., <sup>1</sup>Парфенов В.О., <sup>2</sup>Макарова Е.Н.*

*<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет,*

*<sup>2</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

Восприимчивость особей к таким заболеваниям, как ожирение и диабет 2 типа, зависит от метаболического статуса матери и пренатальных факторов, действующих на плод в период внутриутробного развития. Показано, что и голодание (Vickers et al, 2000), и ожирение матери во время беременности (Levin, Govek, 1998) повышают риск развития ожирения у потомства, причем выраженность этих эффектов зависит от пола (Dahlhoff et al., 2014).

Лептин является одним из кандидатов в факторы программирования развития (Vickers M.H., 2007), во взрослом организме лептин контролирует потребление пищи и расход энергии, а при ожирении его уровень повышен

(Schwartz et al., 2003). Ранее было показано, что введение лептина самкам мышей в конце беременности снижает вес и замедляет рост детенышей мужского пола и в дальнейшем предотвращает у них развитие алиментарного ожирения, в то время как на потомство женского пола лептин свое влияние не оказывает (Makarova et al., 2013).

Остается неизвестным, каким образом лептин может оказывать свое влияние на рост и склонность к развитию ожирения у потомства при его введении на более ранних сроках. Поскольку на протяжении всей беременности плацента является «окружающей средой» для плода и реагирует на изменения, происходящие в организме матери, то целью нашего исследования стало изучение влияния введения лептина в середине беременности на функциональную активность плацент, вес плацент и плодов, рост детенышей и склонность к развитию ожирения в зависимости от пола.

В ходе эксперимента самкам мышей на 12 день беременности вводился лептин в дозе (4мг/кг) и в дальнейшем проходила еженедельная регистрация потребления пищи и веса тела у потомства в период материнской опеки, после отъема от матери и при предъявлении высококалорийной пищи. Кроме того, оценивался, в зависимости от пола, вес плацент и плодов через сутки после введения лептина самкам мышей на 12 день беременности, для определения пола у эмбрионов использовался метод ПЦР.

Было обнаружено, что введение лептина снижает вес плацент и плодов, а также вес тела в период материнской опеки у женского потомства и не оказывает влияния на эти показатели у мужского потомства. После отъема от матери и при содержании на стандартном корме введение лептина не оказало влияния на вес тела у женского потомства, но увеличило вес тела у мужского потомства. При содержании на высококалорийной диете у особей обоих полов развивается ожирение и диабет 2 типа, однако влияние лептина на эти показатели у женского пола обнаружено не было.

Таким образом, введение лептина в середине беременности оказывает зависящее от пола влияние на вес плодов и плацент и рост детенышей в период материнской опеки, но не является фактором, провоцирующим развитие алиментарного ожирения у потомства женского пола.

**Работа выполнена в рамках бюджетного проекта № VI 53.2.3. и  
поддержана грантом РФФИ №14–04–00694а**

# **ПРЕДПОЧТЕНИЕ И ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ, ЕГО ЭФФЕКТ НА ПОВЕДЕНИЕ У КРЫС, СЕЛЕКЦИОНИРУЕМЫХ НА РУЧНОЕ И АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПО ОТНОШЕНИЮ К ЧЕЛОВЕКУ**

***Кожемякина Р.В., Шихевич С.Г., Гулевич Р.Г.***

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

Принято считать, что повышенный уровень тревожности или стресса может приводить к алкогольной зависимости (Cappell and Herman, 1972, Spanagel et al., 2014). Однако это не всегда подтверждается данными, полученными на экспериментальных животных. Например, у самок крыс Wistar, селекционированных на повышение тревожно-подобного поведения в тесте приподнятого кресто-образного лабиринта (high anxiety-related behavior или HAV), предпочтение и потребление алкоголя в условиях свободного доступа ниже, чем у крыс из линии с пониженной тревожностью (low anxiety-related behavior или LAB) (Henniger et al., 2002). Другой моделью для исследования связи между тревожностью, функцией ГНС и алкогольной зависимостью могут быть серые крысы, селекционируемые на ручное и агрессивное поведение по отношению к человеку. Поскольку ранее было показано, что у агрессивных крыс повышены и функциональные параметры ГНС, и тревожность по сравнению с ручными (Plyusnina and Oskina 1997, Albert et al., 2008). Можно было предполагать о различном аддиктивном поведении у агрессивных и ручных крыс. Целью данной работы было оценить предпочтение к алкоголю, его потребление и эффект на поведение у самцов крыс, селекционируемых в разных направлениях по отношению к человеку.

Исследования проводили на зрелых самцах серых крыс (*Rattus Norvegicus*) 83 поколения отбора на ручное и агрессивное поведение по отношению к человеку. В каждой группе было по 10–12 животных, которых во время эксперимента содержали по одному в клетке. Для исследования эффекта алкоголя на поведение вводили внутривентриально 12% раствор (1 г/кг) и через 10 минут после этого самцов тестировали в приподнятом крестообразном лабиринте в течение 5 минут. Контрольным животным вводили физ. раствор. Поведение регистрировали на видеокамеру и в последующем обрабатывали с помощью программы, разработанной в лаборатории, которая позволяла оценивать время проявления каждого поведенческого паттерна (Плюснина и др. 2003). Спустя 5 дней после тестирования, на ка-

ждую клетку подвешивали по две бутылки – с водой и спиртом. Каждые 1–2 дня обе бутылки взвешивали и меняли местами. В течение первых пяти дней в бутылках был 2% раствор, в следующие пять дней – 5% раствор и последние пять дней – 10% раствор. Далее для регистрации эффекта отмены бутылки со спиртом убирали, а через 7 дней их вновь ставили с 10% спиртом и продолжали взвешивать в течение 2-х дней. Потребление алкоголя считали в г/кг, а предпочтение – в процентах от общего количества потребляемой жидкости.

У ручных и агрессивных самцов после внутрибрюшинного введения алкоголя отмечали уменьшение числа вертикальных стоек в центре, которое достигало уровня значимости только у первых ( $P < 0.05$ ). Такое изменение свидетельствует об усилении тревожно-подобного поведения и отсутствии анксиолитического действия 12% спирта. Потребление 10% раствора и предпочтение 5% раствора у ручных было достоверно выше, чем у агрессивных ( $P < 0.05$  и  $P < 0.01$ , соответственно). После семидневной отмены спирта предпочтение к нему у агрессивных не изменялось, а у ручных становилось больше, чем до отмены, что характерно для аддиктивного поведения. Следовательно, ручные самцы крыс превосходят агрессивных по предпочтению и потреблению алкоголя, как и самки крыс с пониженной тревожностью (LAB) по сравнению с крысами линии НАВ. Острое введение 12% спирта не вызывает анксиолитического действия у агрессивных и ручных самцов серых крыс.

## **ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-НАНОСОМАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ ОКИСЛЕННЫХ ДЕКСТРАНОВ НА ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА КЛЕТКАМИ ЛИНИИ U937**

<sup>1</sup> Кожин П.М., <sup>1</sup> Лемза А.Е., <sup>1</sup> Чечушков А.В., <sup>1</sup> Зайцева Н.С.,  
<sup>1</sup> Зенков Н.К., <sup>1</sup> Меньщикова Е.Б., <sup>1</sup> Троицкий А.В., <sup>1,2</sup> Шкуруний В.А.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия

Для адресной доставки лекарственных препаратов, особенно в очаг воспаления, перспективны носители на основе окисленных декстранов, ли-



зосомотропность которых позволяет рассматривать их в качестве перспективных биосовместимых матриц. Заключение таких конъюгатов в липосомы должно способствовать усилению их фагоцитоза клетками-эффекторами воспаления нейтрофилами и, в особенности, макрофагами. При этом к числу ключевых механизмов влияния липосомальных композиций на функциональное состояние поглотивших их клеток относится их способность воздействовать на продукцию активных форм кислорода, основными источниками которых служат NADPH-оксидаза и электронтранспортная цепь митохондрий. Целью настоящего исследования послужило изучение влияния молекулярно-наносомальных фармацевтических композиций окисленных декстранов и гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) на внутриклеточную генерацию супероксид-аниона  $O_2^-$  и пероксида водорода  $H_2O_2$  моноцито/макрофагоподобными клетками U937.

На линии моноцито/макрофагоподобных клеток U937 изучали действие различных концентраций (0,03, 0,09 и 0,25 мг/мл) следующих наносомальных композиций: 1) раствор декстразида (конъюгат окисленного декстрана 40 кДа и ГИНК, НПО «Алтай, с.041213), и фосфатидилхолин; 2) раствор окисленного декстрана 40 кДа (4% окислителя с.021213) и фосфатидилхолин; 3) раствор окисленного декстрана 70 кДа (4% окислителя с.030114) и фосфатидилхолин; 4) фосфатидилхолин; концентрация каждого соединения в композиции – 10 мг/мл. Для определения продукции активных форм кислорода на проточном цитофлуориметре FACSCalibur («Becton-Dickinson», США) измеряли интенсивности 2,7-дихлорофлуоресцеин-зависимой флуоресценции ( $\lambda_{Em} = 488$  нм,  $\lambda_{Ex} = 520$  нм), свидетельствующей о генерации клетками преимущественно  $H_2O_2$ , и флуоресценции этидия ( $\lambda_{Em} = 488$  нм,  $\lambda_{Ex} = 630$  нм; регистрация преимущественно  $O_2^-$ ).

Обнаружено, что культивирование моноцито/макрофагоподобных клеток U937 в течение 24 ч с молекулярно-наносомальными фармацевтическими композициями в целом статистически значимо не влияло на продукцию ими  $O_2^-$ , за исключением достоверного ингибирования показателя в присутствии липосомальной формы декстразида в максимальной из тестируемых концентраций (0,25 мг/мл). В то же время в случае не только композиции декстразида и фосфатидилхолина, но и липосомальной формы окисленного декстрана 70 кДа наблюдалась достоверная обратная зависимость продукции  $O_2^-$  от концентрации (соответственно  $r_s = -0,48$ ,  $p = 0,044$  и  $r_s = -0,54$ ,  $p = 0,021$ ). Явно выраженного влияния тестируемых композиций на продукцию  $H_2O_2$  клетками U937 не прослеживалось, в то же время в концентрации

0,25 мг/мл липосомальная форма декстразида парадоксальным образом увеличивала данный показатель.

Таким образом, установлено, что заключенный в наносомы декстразид в высоких концентрациях способен ингибировать продукцию супероксидного анион-радикала, при этом повышая синтез  $H_2O_2$  (возможно, вследствие усиления дисмутации супероксид-аниона в результате увеличения экспрессии супероксиддисмутазы). При этом исследуемые молекулярно-наносомальные композиции окисленных декстранов таким эффектом не обладают.

## **ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРА РЕДОКС-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ KEAP1/NRF2/ARE TC-13 НА ПОЛЯРИЗАЦИЮ МАКРОФАГОВ ПРИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ IN VITRO**

*Кожин П.М., Лемза А.Е., Чечушков А.В., Зайцева Н.С., Зенков Н.К.,  
Меньщикова Е.Б.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

До появления в середине прошлого столетия специфических противотуберкулезных препаратов (в период с 1944 по 1966 гг. разработаны стрептомицин, изониазид, этамбутол, рифампицин и пиразинамид) патогенетическая терапия, направленная на усиление иммунитета и коррекцию нарушенных процессов жизнедеятельности, являлась основным методом лечения больных туберкулезом. Несомненные успехи антимикобактериальной терапии отодвинули на задний план другие методы патогенетической терапии. Однако появление в последние годы лекарственно устойчивых форм туберкулеза, вызванных резистентными к антибиотикам штаммами микобактерий, делает актуальным поиск патогенетических средств, влияющих на иммунный статус. Сегодня интенсивно исследуется роль редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE в процессах антибактериальной и противовирусной защиты, однако многие вопросы ее участия в процессах репрограммирования макрофагов и развития гранулематозных воспалительных процессов остаются неизученными.

В результате проведенного нами исследования обнаружено, что экспрессия поверхностного антигена CD86, маркера поляризации макрофагов

по классическому пути, ожидаемо увеличивалась в результате 24-часового культивирования перитонеальных макрофагов мышей линии BALB/c с индукторами M1-поляризации липополисахаридом (LPS) и IFN $\gamma$ . Напротив, наличие в среде TC-13 в концентрациях 5, 20 или 100 мкМ значимо снижало выраженность экспрессии CD86. Культивирование клеток с возрастающими концентрациями TC-13 в присутствии LPS и IFN $\gamma$  существенно (начиная с 50 мкМ) и дозозависимо увеличивало экспрессию поверхностного антигена CD86, маркера поляризации макрофагов по классическому пути ( $r_s = 0,939$ ,  $p < 0,05$ ). Продукция оксида азота NO также возрастала при культивировании макрофагов в присутствии LPS и IFN $\gamma$ , что свидетельствует об увеличении экспрессии индуцибельной NO-синтазы (ещё одного маркера классической активации макрофагов). TC-13 в концентрациях 20 и 100 мкМ значимо повышал синтез NO – как сам по себе, так и при стимуляции LPS и IFN $\gamma$ . Культивирование макрофагов в присутствии вакцины БЦЖ приводило к увеличению как экспрессии клетками поверхностного антигена CD86 и продукции NO, так и экспрессии CD36 (маркера альтернативной активации макрофагов). Дополнительное введение в среду инкубации TC-13 не влияло на продукцию NO, но значимо увеличивало экспрессию CD86 при концентрации 100 мкМ.

В отношении маркеров альтернативной активации макрофагов в состоянии M2 эффект TC-13 был неоднозначным, но можно отметить два момента. Введение в среду культивирования 5–100 мкМ TC-13, также как и ИЛ-4, реперного индуктора M2-поляризации макрофагов, статистически значимо снижало экспрессию ими CD86. Экспрессия CD36 имела сложную инверсионную зависимость от концентрации TC-13 на фоне LPS + IFN $\gamma$ : в низких дозах TC-13 проявлял синергетическое действие, а в высоких – снижал число экспрессирующих CD36 клеток.

Таким образом, анализ влияния TC-13 на репрограммирование перитонеальных макрофагов мышей показал, что соединение обладает эффективным синергетическим действием с классическим активатором перехода макрофагов в состояние M1 комплексом LPS и IFN $\gamma$ , дозозависимо увеличивая экспрессию клетками поверхностного антигена CD86 и продукцию оксида азота.

**Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 14–04–00551а.**

# **СИНЕРГИЧНОЕ ЭЭГ-ФМРТ БИОУПРАВЛЕНИЕ И КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ.**

**Козлова Л.И.**

*НИИ молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, Россия*

Технология адаптивной обратной биологической связи направлена на формирование психофизиологических паттернов, обеспечивающих оптимизацию функционирования организма и коррекцию патологических состояний. В клинической практике используются технологии биоуправления, осуществляющие обратную связь по частоте сердечных сокращений, ЭЭГ, параметрам дыхания, кожногальванической реакции. Одной из наиболее эффективных методик является ЭЭГ альфа-тренинг, доказан его лечебный эффект при тревожных и депрессивных расстройствах, наркомании, психосоматических заболеваниях (ревматоидный артрит, хронический болевой синдром). Альфа-ритм является одним из центральных механизмов приспособительной активности, его связывают с эффективностью когнитивной деятельности и обучения, чувствительностью процессов восприятия, процессами внимания, памяти, эмоций и мотивации.

Сегодня активно развивается технология фМРТ биоуправления, основанная на произвольном управлении BOLD эффектом. Создание BOLD (Blood-oxygen-level dependent) изображений основано на различии магнитных свойств гемоглобина и дезоксигемоглобина. При возрастании нервной активности концентрация кислорода в венозной крови возрастает, также как локальный ток крови. При увеличении концентрации кислорода, магнитные характеристики эритроцитов приближаются к характеристикам окружающей плазмы крови. Существующие исследования фМРТ биоуправления показали его клиническую эффективность при депрессии, СДВГ, хронической боли даже при использовании низко специфической активации головного мозга. Естественно предположить высокую эффективность фМРТ-тренинга, организованного на основе структур, отвечающих за формирование альфа-ритма.

Была исследована синергичная пространственная динамика ЭЭГ и фМРТ (BOLD-феномен) в процессе ЭЭГ альфа-тренинга со звуковым подкреплением эффективности. В экспериментальной работе приняли участие 12 здоровых мужчин в возрасте 20–35 лет, имеющих высшее/неоконченное высшее образование, без предыдущего опыта альфа-тренинга. Обнаружены достоверные изменения мощности альфа-ритма в области электрода Т6

справа (поле Бродмана 37). Поля Бродмана, связанные с решением задач альфа-тренинга и максимально вовлеченные в формирование новой нейронной сети – это средняя и верхняя височная извилина (поля 21, 22, 37), фузиформная, нижняя фронтальная (поля 4, 6, 46), передняя поясная (поля 23, 24) извилины, клин и предклинье (Cuneus, Precuneus, поле 7).

Таким образом, Поле Бродмана 37 является наиболее перспективной мишенью для фМРТ тренинга, основная его роль – участие в схемах памяти с вовлечением визуальной информации, также оно задействовано в процессах внимания и намерения. фМРТ биоуправление, активирующее выделенные зоны, несомненно, способствует более глубокому пониманию механизмов воздействия альфа-тренинга и в перспективе открывает дополнительные возможности коррекции различных расстройств высшей нервной деятельности. Ведется разработка программного обеспечения, позволяющего осуществлять обратную связь на основе BOLD эффекта соответствующих регионов мозга.

**Работа поддержана грантом РФФИ №14–04–00480**

## **РАЗНЫЙ ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ В КЛЕТКАХ КРОВИ ПРИ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМАХ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ДЕТСТВА И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ДЕТСТВА**

***Колоскова Т.П., Фефелова В.В., Мартынова Г.П.***

*НИИ медицинских проблем Севера, Красноярский государственный  
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
Красноярск, Россия*

Острые кишечные инфекции (ОКИ), особенно у детей, по-прежнему остаются одной из важных проблем здравоохранения. Наиболее уязвимыми являются дети раннего возраста. При воспалительных реакциях особое внимание уделяется деятельности лизосомального аппарата клетки (Н.Н. Маянская с соавт., 2001; А.С. Шаронов, 2007). Кислая фосфатаза (КФ) является маркерным ферментом лизосом. Цель исследования: оценить изменения уровня КФ лимфоцитов крови детей больных ОКИ в зависимости от возраста и формы тяжести заболевания. Обследовано 465 больных ОКИ и 124 здоровых ребёнка, возрасте от 1 до 7 лет. Больные ОКИ обследовались в инфекционном стационаре

в первые сутки заболевания. Обследованные были разделены на две группы: раннее детство (1–3 года)- 272 ребёнка и первое детство (4–7 лет)- 193 ребенка. Группу контроля состояла из 54 здоровых детей 1–3 лет и 70 детей 4–7 лет. Активность КФ в лимфоцитах и гранулоцитах периферической крови определяли цитохимическим методом (Goldberg A.F., Barka T., 1962). У детей раннего детства (1–3лет) при легких формах ОКИ не выявлено изменений активности КФ ни в лимфоцитах, ни в гранулоцитах периферической крови по сравнению с контрольной группой. При тяжелых формах ОКИ у детей этой группы активность КФ в лимфоцитах не изменилась по сравнению с контролем.

В гранулоцитах активность КФ у детей 1–3 лет при тяжелых формах ОКИ не только не повысилась, как этого следовало ожидать при развитии воспалительного процесса, но даже снизилась по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

У детей первого детства (4–7 лет) и при легких и при тяжелых формах заболевания отмечено статистически значимое повышение активности КФ и в лимфоцитах ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно) и гранулоцитах периферической крови ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Таким образом, выявлено отсутствие адекватной реакции изменений активности маркерного фермента лизосом КФ при развитии воспалительного процесса (ОКИ) у детей периода раннего детства, что может о недостаточной функциональной активности лизосом у детей 1–3 лет.

В литературе имеются сообщения о том, наиболее уязвимым контингентом ОКИ являются дети раннего возраста (Н.В. Воротынцева и соавт., 2004; М.С. Григорович, 2011). Наиболее высока смертность от кишечных инфекций у детей, не достигших 2-х лет (Г.А. Харченко, 2000; А.А. Новокшенов, 2003, И.Д. Майкова, 2008). И хотя летальность от ОКИ у детей на современном этапе снизилась, она обусловлена преимущественно ранним детским возрастом (В.Н. Тарасов и соавт., 2000). Возможно, что определенную роль в этом могут играть выявленные нами признаки незрелости лизосомального аппарата клеток крови у детей 1–3 лет. Полученные результаты позволяют рекомендовать детям раннего возраста больных ОКИ целенаправленное назначение в комплексной терапии препаратов, стимулирующих деятельность лизосом клеток крови и тканей.

# **ПОЛУЧЕНИЕ СУПЕРПРОДУЦЕНТА РЕКОМБИНАНТНОГО АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ E.COLI**

*Котова М.В., Рябченко А.В.*

*НИИ биохимии, Новосибирск, Россия*

Аполипопротеин А-I (апоА-I) является белком, входящим в состав липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) плазмы крови, принимающий участие в различных процессах, в том числе регуляции обратного транспорта холестерина в крови (Zannis V.I. et al., 2006; Торховская Т.И. и др., 2006). На различных моделях была показана способность ЛПВП и апоА-I в комплексе со стероидными гормонами усиливать процессы биосинтеза белка и нуклеиновых кислот в клетках различных тканей организма; предполагается, что данный механизм лежит в основе регуляции процессов пролиферации (Панин Л.Е. и др., 2002, 2003, 2007). Природный апоА-I выделяют из сыворотки крови человека, однако этот источник является дорогостоящим. Целью исследования было получение суперпродуцента рекомбинантного белка зрелой формы апоА-I человека (рапоА) на основе клеток *E.coli*.

Для достижения поставленной цели была синтезирована рекомбинантная ДНК, кодирующая лидерную последовательность химерного белка и собственно гена апоА-I человека. Лидерная последовательность включала: 6 а.о. гистидина; 6 а.о. про-формы человеческого апоА-I; 15 а.о. бычьей панкреатической РНКазы А; 6 а.о. про-формы человеческого апоА-I (повтор фрагмента); 7 а.о. сайта узнавания протеазы вируса табачной мозаики. В структуре гена зрелой формы апоА-I человека были сделаны 33 синонимических замены редких кодонов для *E.coli* на часто встречаемые. Для отщепления лидерной последовательности и превращения химерного рекомбинантного белка в зрелую форму апоА-I, во второй позиции зрелой формы белка был заменен кодон, кодирующий глутаминовую аминокислоту на аспарагиновую кислоту (Glu2Asp). Это привело к возникновению в структуре химерного белка апоА-I не устойчивого к кислотам дипептида Asp-Pro. На заключительном этапе к модели рекомбинантной ДНК с 5'-конца был добавлен сайт эндонуклеазы рестрикции NdeI, а с 3'-конца – сайт XhoI, по которым рекомбинантная ДНК была встроена в экспрессирующий вектор pET36b(+).

В результате экспрессии рекомбинантной ДНК в клетках *E.coli* шт. BL21(DE3) был получен полипептид с молекулярной массой ~33,0 кДа. Химерный рекомбинантный белок выделяли апоА-I из лизата клеток аф-

финной хроматографией на «Ni-NTA смоле». Выход белка составлял  $182 \pm 32$  мг ( $n=9$ ) с литра культуры клеток (D600 = 5–6 о.е.), что примерно на 80% больше, чем в работе Dan et.al. (2003), где использовалась аналогичная экспрессирующая система, а концентрация индуктора была в 20 раз выше. Чистота химерного белка апоА-I человека по результатам ПААГ составила не менее 95%. Для превращения химерного рекомбинантного апоА-I в зрелую форму, белок инкубировали 4 часа при 550С в присутствии 45% муравьиной кислоты. Для очищения зрелой формы белка от продуктов гидролиза (лидерная последовательность, химерный рекомбинантный апоА-I) использовали аффинную хроматографию. Выход очищенного белка зрелой формы апоА-I (без лидерной последовательности) составлял примерно 66 мг с литра культуры клеток или 37 мг со 100 мг исходного химерного рекомбинантного апоА-I. Полученный белок с молекулярной массой ~28 кДа не имел двух аминокислотных остатков с N-конца (аспарагиновая и глутаминовая кислоты), в остальном по первичной структуре он был аналогичен зрелому белку апоА-I человека.

## **ОЦЕНКА СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ ДОРСОПАТИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

<sup>1</sup> Кошелева А.П., <sup>1</sup> Полякова М.Г., <sup>1</sup> Николаев Ю.А.,

<sup>1,2</sup> Митрофанов И.М., <sup>1,2</sup> Долгова Н.А., <sup>1,3</sup> Баева Е.Г., <sup>1</sup> Богданкевич Н.В.,

<sup>1</sup> Геворгян М.М., <sup>1</sup> Лушева В.Г., <sup>1</sup> Маркова Е.Н., <sup>1</sup> Чаплыгина В.В.,

<sup>1</sup> Антонов Д.А., <sup>1</sup> Добровольская Н.П., <sup>1</sup> Астраханцева Э.Л.,

<sup>1</sup> Сипполайнен О.В.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Более 20% госпитального потока общетерапевтической клиники составляют больные, имеющие, наряду с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЗВОЖКТ) (гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь), дорсопатии. Особенности диагностики, лечения, вторичной и третичной профилактики таких больных заключаются в сложности дифференциальной диагностики преимущественных



причин болевого синдрома, мультипликативности нарушений вегетативной регуляции, взаимного усиления психо-соматических компонентов в развитии и рецидивировании элементов данной коморбидности. Общность патогенетических механизмов повышает вероятность развития данной коморбидности. У этих больных усложняется выбор тактики и средств лечения, увеличиваются финансовые затраты, либо при следовании стандартам обязательной медицинской помощи пациентом этой категории не достигаются целевые результаты. Как следствие, отсутствие учета этих факторов сопряжено со снижением приверженности пациентов к лечению из-за его низкой эффективности, что приводит к снижению качества жизни.

Наличие общих клинических и патогенетических компонентов в возникновении и развитии поражений позвоночника и ЗВОЖКТ обосновывает необходимость разработки с позиций доказательной медицины новых подходов к назначению терапии пациентам с наличием данной коморбидности, включающей кроме медикаментозного лечения и немедикаментозную терапию. А наличие и учет сложных нарушений вегетативной регуляции, позволит персонализировано подойти к назначению данным пациентам способов медикаментозного и немедикаментозного лечения и их оптимизации.

В результате изучения и оценки степени нарушения вегетативного баланса у больных дорсопатией, сочетанной с ЗВОЖКТ, будут установлены особенности клинических проявлений нарушений вегетативной регуляции при данной коморбидности. Это позволит выявить существенные факторы взаимного усиления изменений в симпатическом и парасимпатическом отделах нервной системы, разработать новую медицинскую технологию с целью оптимизации лечебного процесса и, как следствие, повысить качество жизни у данных больных, уменьшить частоту полипрагмазии, увеличить периоды ремиссии по обоим заболеваниям.

## **РОЛЬ АТОПИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСГИДРОТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМЫ КИСТЕЙ**

**<sup>1</sup> Креницына Ю.М., <sup>2</sup> Бизунова М.А., <sup>2</sup> Ильина Н.Г., <sup>2</sup> Сергеева И.Г.**

<sup>1</sup> *Институт молекулярной патологии и патоморфологии,*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Одним из клинических вариантов экземы является дисгидротическая, локализующаяся на ладонной поверхности кистей, боковой поверхности

пальцев и подошвенной поверхности стоп экзема. По данным разных авторов дисгидротическая экзема кистей рассматривается как разновидность «истинной экземы», а также как ограниченный вариант взрослой формы атопического дерматита. В настоящее время нет однозначных представлений о патогенетических механизмах, приводящих к развитию атопиформного и истинного типов атопического дерматита, что делает ещё более сложным оценку роли атопии при дисгидротической экземе.

Целью работы было изучение атопического статуса у больных дисгидротической экземой. Под наблюдением находилось 137 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет: 28 (20,5 %) мужчин и 109 (79,5 %) женщин. Критерием отбора было появление зудящих везикул с серозным содержимым на ладонях и боковых поверхностях пальцев. Пациентам был проведен клинический осмотр, сбор личного и семейного анамнеза. Из общей группы было отобрано 23 пациента в возрасте от 19 до 42 лет, которым определяли содержание в крови специфических IgE к 20 аллергенам педиатрической аллергопанели (клещам домашней пыли, пыльце растений, плесневым грибам, эпителию и шерсти кошки и собаки, молоку, молочным белкам, овощам, орехам и злакам) с назначением класса аллергореактивности с 1 (0,35–0,69 МЕ/мл) по 6 (>100,0 МЕ/мл).

Возраст дебюта заболевания колебался от 14 лет до 41 года (средний возраст – 26 лет). У 43 (31 %) пациентов дебют заболевания развился во время беременности или в послеродовом периоде, что составляло 39% от всех женщин с дисгидротической экземой. Отягощённый аллергологический анамнез имели 50 (36,5%) пациентов. Обострение заболевания связывали с пищевой аллергией (употреблением в пищу цитрусовых и сладкого) 26 (19%) больных. Среди всех пациентов 28 (20,5 %) человек имели в анамнезе атопический дерматит, 9 (6,5%) – бронхиальную астму. Лекарственную непереносимость отмечали 13 (9,5%) больных. Дерматозы в семейном анамнезе были у 16 (12%) пациентов, атопический дерматит и бронхиальная астма – у 18 (13 %), аллергический ринит, конъюнктивит и крапивница – у 10 (7 %). Влияние контактных раздражителей на развитие заболевания отмечал 61 (44 %) больной. Повышенную чувствительность к бытовой химии – 38 (28 %) пациентов. Влияние контакта с производственными материалами на развитие экземы – 18 (13 %) пациентов.

Специфическая сенсибилизация отсутствовала у 13 (56%) больных дисгидротической экземой. Специфические IgE первого класса аллергореактивности (0,35–0,69 МЕ/мл) были выявлены у 3 (13%) пациентов с дисгидротической экземой, второго класса аллергореактивности (0,79–3,49 МЕ/мл) – у 9 (39%). Специфическая сенсибилизация к клещам домашней пыли

была выявлена у 6 (26%) пациентов, к грибку *Alternaria alternata* – у 3 (13%) пациентов, к смеси трав – у 1 (4%) пациента, к молоку и молочным белкам – у 2 (9%) пациентов и к яичному белку – у 1 (4%) пациента.

Таким образом, в результате проведенного клинико-иммунологического исследования можно сделать вывод, что в иммунном статусе у больных дисгидротической экземой установлена нормальная или незначительно повышенная концентрация сывороточных IgE-антител. Важным фактором риска заболевания является наличие атопической и аллергической патологии в личном (36,5%) и семейном (28%) анамнезе, а также воздействие контактных раздражителей (44 %).

## **РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНОГО С АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЭРЛИХА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

*Крюкова О.В.*

*Красноярский научный центр СО РАН, Красноярск, Россия*

Активное развитие новых технологий привело к тому, что сформировался значимый антропогенный фактор окружающей среды – электромагнитное излучение (ЭМИ). Современные города представляют собой несколько десятков километров площади с измененным естественным электромагнитным фоном за счет создания равномерной зоны радиопокрытия системы сотовой связи. Изменение электромагнитного фона окружающей среды от привычной для организма нормы приводит к формированию ответных реакций на разных уровнях организации биологических систем, от организменного до молекулярного.

Возможные риски для здоровья требуют определения физиологических и биохимических пределов адаптации в изменяющихся условиях окружающей среды и поиска достаточно чувствительных индикаторов, чтобы оценивать слабые биологические эффекты, связанные с последствиями влияния электромагнитного излучения. Особенно это важно для организма в состоянии стресса или при развитии патологического состояния.

Целью работы было оценить жизнеспособность клеток экспериментальной опухоли и реакцию организма животного-реципиента при воздействии ЭМИ в диапазоне частот работы системы сотовой связи в динамике роста опу-

холи. В работе использованы мыши–самцы ICR (ГНЦ Вирусологии и биотехнологии «Вектор»), массой 20–25 г, которым была перевита асцитная карцинома Эрлиха (АКЭ). Животных – опухоленосителей ежедневно на 1 ч помещали в установку для облучения лабораторных животных (частота 1 ГГц, ППЭ »70 мкВт). Воздействие осуществляли в течение 13 суток. Животные – опухоленосители контрольной группы находились в таких же условиях, но воздействию не подвергались. Забор проб проводили на 7, 9, 11, 13 сутки роста опухоли.

Показано, что воздействие ЭМИ СВЧ – диапазона оказывает дополнительное стрессовое влияние на организм животного – опухоленосителя, приводящее к неспецифическому ответу системы и уменьшению доли углеводов и липидов в качестве субстратов в энергетическом обмене. При оценке жизнеспособности клеток АКЭ было выявлено, что при воздействии ЭМИ СВЧ-диапазона на животных-реципиентов количество опухолевых клеток в суспензии достоверно ниже по сравнению с контролем, особенно в период активной пролиферации, при этом количество погибших клеток в суспензии АКЭ также падает. Динамика содержания клеток с морфологическими признаками блеббинга существенно изменена по сравнению с контролем. Вероятно, эти изменения связаны с тем, что мембраны клеток являются чувствительными к действию электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона, реализующемуся посредством деформационной неустойчивости, возникающей при высоких напряженностях электрического поля в клеточной мембране (Захватаев, 2012; Круглик, 2013). Эта неустойчивость приводит к изменению диффузионной «прозрачности» плазматической мембраны клеток, в результате чего наблюдается перераспределение субстратов в энергетическом обмене на уровне организма и снижением жизнеспособности клеток АКЭ.

## **СУТОЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ НЕМЕТАБОЛИЗИРОВАННОГО КОРТИКОСТЕРОНА С МОЧОЙ У ЗДОРОВЫХ КРЫС В ДИНАМИКЕ ВВЕДЕНИЯ МИФИПРИСТОНА**

*Кузнецова Н.В., Карапетян А.Р., Епанчинцева Е.А., Кузьмина О.И.  
НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В последнее время отмечено расширение области применения блокатора глюкокортикоидных рецепторов мифепристона (МФ) – от репродуктивной медицины до использования при лечении гиперкортицизма, психиче-

ских и онкологических заболеваний. При этом недостаточно изучены особенности изменения функционального состояния надпочечников на фоне многократного введения препарата в схемах лечения различных патологий. Для ответа на этот вопрос следует знать, как реагируют на многократное введение МФ надпочечники здорового организма. Поскольку выделение с мочой неметаболизированного кортикостерона (КС) отражает количество физиологически активной свободной формы гормона в циркулирующей крови, целью работы было исследовать суточную экскрецию КС с мочой у здоровых крыс в динамике введения МФ.

Эксперименты проводили на половозрелых крысах-самцах породы Вистар. Крысам ежедневно внутрибрюшинно вводили раствор МФ – 1 мг в 0,4 мл на 100 г массы тела. Контролем служили интактные животные. Кроме того, для отслеживания эффектов самих инъекций крысам группы сравнения внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор NaCl в том же объеме, что и раствор МФ. В ходе эксперимента индивидуально у каждой крысы проводили сбор суточной мочи с использованием мочесборников. Через 24 часа после 5-ой и 15-ой инъекций проводили измерение содержания КС в сыворотке крови. Измерение количества КС после его экстракции из биологического материала определяли радиоиммунным методом с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Экскреция КС с мочой у интактных крыс составила  $202,7 \pm 41,0$  пмоль/сутки. После первых трех ежедневных инъекций как МФ, так и NaCl, количество экскретируемого КС постепенно увеличивалось в 1,4; 1,7 и 5,0 раз по сравнению с исходной точкой наблюдения, и далее до конца эксперимента превышало это значение. Увеличение экскреции КС может быть обусловлено развитием состояния стресса у животных в результате ежедневных процедур, связанных с взятием их в руки и внутрибрюшинным введением препаратов. Однако после четвертой инъекции NaCl рост значений этого показателя прекратился, а после четвертой инъекции МФ экскреция гормона продолжала увеличиваться, превышая после пятой инъекции исходный уровень в 10 раз. В конце эксперимента уровень экскретируемого КС у крыс, которым вводили МФ, составил  $1180,2 \pm 108,4$  пмоль/сут, а у крыс, которым вводили NaCl, составил  $871,2 \pm 34,7$  пмоль/сут ( $p < 0,05$ ).

Изменения содержания КС в сыворотке крови крыс в ответ на инъекции NaCl и МФ соответствовали динамике экскреции гормона. Содержание гормона в сыворотке крови крыс после 5 и 15 инъекций МФ превышало 230% от величин показателя, характерных для контрольных животных. У крыс, которым вводили NaCl, содержание КС после 5 инъекций также уве-

личилось более чем в 2 раза, но после 15 инъекций оно снизилось до контрольных значений.

Таким образом, синтез кортикостерона в надпочечниках крыс увеличивается в ответ на инъекционный стресс, но он постепенно снижается при повторении воздействий. Длительная блокада глюкокортикоидных рецепторов с помощью МФ приводит к стойкой активации глюкокортикоидной функции надпочечников здоровых крыс.

**Исследование поддержано грантом РФФИ №14-04-00948**

## **МИФЕПРИСТОН И ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ФУНКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ IN VITRO**

*Кузнецова Н.В., Пальчикова Н.А.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Целью работы было исследование эффектов блокады глюкокортикоидных рецепторов на синтез кортикостерона в надпочечниках (НП) животных *in vitro* на разных сроках введения крысам мифепристона (МФ).

Эксперимент был проведен на половозрелых самцах Вистар. Крысам ежедневно внутрибрюшинно вводили раствор мифепристона (МФ) – 0,4 мл/100 г массы тела из расчета дозы 1 мг/100 г массы тела. Контролем служили интактные животные. Животных выводили из эксперимента декапитацией на следующие сутки после 5-ой или 15-ой инъекции препарата. Сразу после декапитации крыс надпочечники забирали на лед, очищали от жировой ткани, взвешивали, из надпочечников от 2-х – 3-х крыс опытной или контрольной групп готовили две параллельные пробы. Четвертинки надпочечников инкубировали 2 часа при 37°C в Кребс-Рингер бикарбонатном буфере (pH 7,4), содержащем глюкозу и насыщенном смесью 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>. Для оценки влияния МФ на чувствительность НП крыс к тропной и субстратной стимуляции синтеза кортикостероидов срезы НП инкубировали с добавлением в инкубационную среду АКТИГ (25 нг/мл) и/или прегненолона (12 мкг/мл).

Кортикостероиды из инкубационной среды экстрагировали этилацетатом, экстракты выпаривали, остаток растворяли в буфере в соответствии с инструкцией к методу. Содержание кортикостерона и прегненолона в инкубационной среде измеряли иммуоферментным методом с помощью диагностических наборов Corticosterone ELISA kit (Enzo Life Sciences) и

Pregnenolone-ELISA (DDC), соответственно, с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Были получены следующие результаты.

Отмечена тенденция к увеличению в 1,3 раза наработки *in vitro* прегненолона – продукта ранних этапов стероидогенеза, в НП крыс, получавших МФ по сравнению с контрольными животными. Базальная продукция КС выросла в 2 раза в НП крыс, которым вводили МФ 5 раз, и вернулась к исходному уровню после 15 инъекций блокатора.

В ответ на добавление в инкубационную среду АКТГ отмечена тенденция к увеличению прироста наработки *in vitro* прегненолона срезами НП крыс, получивших 5 инъекций МФ. Однако при длительном (15 раз) введении крысам МФ образование прегненолона в НП *in vitro* в ответ на стимуляцию АКТГ уменьшилось по сравнению с контрольными животными. Можно предположить, что у крыс после 15-ти кратного введения блокатора глюкокортикоидных рецепторов произошло снижение чувствительности НП к действию АКТГ за счет снижения скорости лимитирующего этапа стероидогенеза, а именно транспорта холестерина к внутренней мембране митохондрий, который зависит от содержания белка StAR, образующегося в печени.

Чувствительность НП к субстратной (прегненолон) и к субстратно-адренокортикотропной (прегненолон+АКТГ) стимуляции синтеза кортикостероидов *in vitro* возрастала по мере увеличения кратности введения животным блокатора глюкокортикоидных рецепторов по сравнению с контрольными животными.

**Исследование поддержано грантом РФФИ №14–04–00948**

## **ДИНАМИКА СУТОЧНОЙ ЭКСКРЕЦИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ С МОЧОЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ЖИВОТНЫМ БЛОКАТОРА ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ МИФЕПРИСТОНА**

*Кузьмина О.И., Кузнецова Н.В., Карапетян А.Р., Епанчинцева Е.А.  
НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Одним из путей решения проблемы лечения заболеваний, сопровождающихся гиперкортицизмом, является использование блокаторов глюкокортикоидных рецепторов, в частности, мифепристона (МФ). В ряде иссле-

дований было обнаружено, что на фоне введения в организм МФ активируется синтез глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников (НП). Так содержание кортизола в слюне добровольцев выросло в 10 раз через неделю и в 20 раз через 2 недели приема МФ (Debono M. et al, 2013). У здоровых крыс в ответ на введение МФ *per os* также постепенно происходило увеличение экскреции неметаболизированного кортикостерона с мочой, достигая своего максимума после 5–6 введений препарата (Пальчикова Н.А. и др., 2014). Встает вопрос: изменяется ли активность синтеза других, кроме кортикостерона, гормонов коры НП у экспериментальных животных на фоне введения МФ.

В работе провели сравнительный анализ величин суточной экскреции с мочой кортикостерона (КС), 17-ОН-гидроксипрогестерона (17ОН-ПГ) – одного из метаболитов прогестерона, и дегидроэпиандростерона (ДЭАС) – андрогена, синтезируемого в НП, в динамике введения МФ экспериментальным животным. Эксперименты проводили на половозрелых крысах-самцах породы Вистар, которым ежедневно в течение двух недель внутрибрюшинно вводили раствор МФ – 0,4 мл/100 г массы тела из расчета дозы 1 мг/100 г массы тела. Контролем служили интактные животные. Для определения эффектов инъекций крысам из группы сравнения вводили 0,9% раствор NaCl в том же объеме, что и раствор МФ. В ходе эксперимента индивидуально у каждой крысы проводили сбор суточной мочи. Стероиды из мочи экстрагировали этилацетатом. Содержание КС определяли радиоиммунным, 17ОН-ПГ и ДЭАС – иммуноферментным методами с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Экскреция КС с мочой в ответ на введение МФ или NaCl в первые трое суток увеличивалась по сравнению с исходной точкой наблюдения, затем рост значений этого показателя у крыс, которым вводили NaCl, прекратился, а у крыс, которым вводили МФ – продолжался. В конце эксперимента уровень экскретируемого КС у крыс, которым вводили МФ, вырос на 480%, а у крыс, которым вводили NaCl, – на 330% по сравнению с таковым у контрольных животных.

Тенденция к увеличению суточной экскреции 17ОН-ПГ была отмечена после третьих инъекций: на 40% после введения МФ и на 20% – NaCl, в дальнейшем величина экскреции этого кортикостероида не отличалась от контрольных значений.

Максимальное увеличение экскреции ДЭАС – на 60%, было отмечено после второй и третьей инъекций МФ. К концу эксперимента величина суточной экскреции ДЭАС у крыс, получавших МФ, установилась на зна-



чениях, превышающих контрольный уровень на 40%. Увеличение экскреции ДЭАС на 35% после второй и третьей инъекций NaCl носило характер тенденции и к концу эксперимента величина суточной экскреции ДЭАС у крыс, которым вводили NaCl, не отличалась от соответствующей величины у контрольных животных.

Полученные результаты свидетельствуют, что на фоне длительного введения МФ в коре НП увеличивается синтез не только КС, но и ДЭАС, который оказывает протективное действие на организм при длительном увеличении уровня КС в крови.

**Исследование поддержано грантом РФФИ №14-04-00948**

## **РОЛЬ КОМПЕНСАТОРНО--ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В ФОРМИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПОКСИИ И ГИПЕРКАПНИИ**

*Куликов В.П., Трегуб П.П.*

*Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия*

Ранее в нашей лаборатории было показано, что сочетанное воздействие гиперкапнии и гипоксии имеет максимальный нейропротекторный потенциал в сравнении с их изолированным воздействием. Однако механизмы потенцирования гиперкапнией защитных эффектов гипоксии остаются малоизученными. Одним из вероятных путей формирования нейропротекции при воздействии гиперкапнической гипоксии может быть активация компенсаторно-приспособительных реакций в эндоплазматическом ретикулуме нервных клеток, находящихся в зоне ишемии. Важными звеньями этого процесса являются цитоплазматический адаптивный фактор NF-kB и белок теплового шока GRP-78.

Целью работы было изучить роль адаптивного фактора NF-kB и шаперона GRP-78 в механизме нейропротекции при сочетанном воздействии гипоксии и гиперкапнии. Работа выполнена на 60 крысах линии Wistar, массой  $346 \pm 26$  грамм. Все животные были поделены на 4 равные группы: крысы, подвергавшиеся воздействию нормобарической гипоксии (НГ; O<sub>2</sub> – 13%), пермиссивной гиперкапнии (ПГ; CO<sub>2</sub>–7%) или гиперкапнической гипоксии (ГГ; O<sub>2</sub> – 13%, CO<sub>2</sub> – 7%), контрольная группа. Респираторные воздействия проводили

в течение 15 суток по 20 минут ежедневно в специальной проточной камере. После проведения тренировок у всех животных моделировали фокальный ишемический инсульт методом фотоиндуцированного тромбоза. Через 72 часа производили забор головного мозга и его гистологическую подготовку. Иммунореактивность к фактору NF-KB и белку GRP78 выявляли непрямой пероксидазноантипероксидазным методом с поликлональными антителами (sc-2023, Santa Cruz, USA). Анализ экспрессии производили на микроскопе Микмед 6, Var 7 с использованием программного комплекса ImageJ.

Экспрессия белка GRP-78 была максимальной в группе, подвергнутой воздействию гиперкапнической гипоксии. Экспрессия GRP-78 в группах НГ и ПГ была выше, чем в группе контроля, причем пермиссивная гиперкапния стимулировала более интенсивное образование белка GRP-78, чем нормобарическая гипоксия.

Экспрессия адаптивного фактора NF-kB в группе гиперкапнической гипоксии была наибольшей среди всех групп как в отношении цитоплазматической, так и нуклеарной экспрессии. Цитоплазматическая экспрессия NF-kB при использовании нормобарической гипоксии была повышенной по сравнению с контролем, но его ядерная концентрация не отличалась от контроля. При использовании пермиссивной гиперкапнии, напротив, наблюдалось повышение цитоплазматической экспрессии NF-kB в сочетании с увеличением его концентрации в ядре, что свидетельствует о переходе активированного фактора NF-kB внутрь ядра и активации адаптогенных механизмов.

Таким образом, цитоплазматический адаптивный фактор NF-kB и шаперон GRP78 играют важную роль в механизме нейропротекции при сочетанном воздействии гипоксии и гиперкапнии. Воздействие пермиссивной гиперкапнии оказывает более выраженное влияние на экспрессию этих факторов, чем изолированная гипоксия.

# **ВИРУСНАЯ ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ НОВОСИБИРСКА В 2013–2015 ГОДАХ**

*<sup>1,2</sup>Курская О.Г., <sup>1,2</sup>Соболев И.А., <sup>1,3</sup>Рябиченко Т.И., <sup>3</sup>Дорош А.В.,*

*<sup>4</sup>Аношина А.В., <sup>4</sup>Леонова Н.В., <sup>1,2</sup>Шестопалов А.М.*

*<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

*<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет,*

*<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,*

*<sup>4</sup>Детская городская клиническая больница №6, Новосибирск, Россия*

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – самая частая патология, встречающаяся вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса человека. В России ежегодно регистрируется 25–35 млн. случаев заболевания гриппом и другими ОРВИ, из которых 45–60% – среди детского населения (Колобухина Л.В. и др., 2011). Несмотря на общие патогенетические механизмы развития, часто возникает необходимость проведения дифференциального диагноза с целью установления точного возбудителя ОРВИ, выбора тактики лечения и предупреждения осложнений (Самсыгина Г.А. и др., 2009). Целью данной работы явилось изучение этиологической структуры ОРВИ, в том числе гриппа, у детей г. Новосибирска. Для этого во время эпидемических сезонов 2013–2014гг. и 2014–2015гг. производился сбор клинического материала (мазки из носа и зева) у детей, поступивших в стационар с симптомами ОРВИ. Исследование материала на наличие генетического материала вирусов, вызывающих острые респираторные заболевания (респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, метапневмовирус, вирус парагриппа, коронавирусы, аденовирусы, бокавирусы, вирус гриппа), осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью коммерческих наборов «АмплиСенс». В ходе исследования было проанализировано 556 мазков из носа и зева: 277 образцов было собрано с декабря 2013г. по апрель 2014г., 279 образцов собрано с октября 2014г. по февраль 2015г. При этом доля детей младше 1 года составила 30%; в возрасте 1–3 года – 42%; 4–6 лет – 15%; 7 лет и старше – 10%. Наличие генетического материала вирусов, вызывающих ОРВИ, было выявлено в 70% случаев, причем наименьший уровень выявления вирусов наблюдался у детей старше 7 лет. У 12% детей отмечалась вирусная микст-инфекция, при этом только 1 случай был обнаружен у ребенка в возрастной группе старше 7 лет, в то время как остальные случаи были выявлены у детей раннего возраста (до 3 лет). Наиболее

распространенным этиологическим агентом, вызывающим ОРВИ у детей в сезоне 2013–2014гг., оказался респираторно–синцитиальный вирус, составив 64% от всех случаев ОРВИ с уточненной этиологией, при этом в 51% случаев он выявлялся в виде моноинфекции и в 13% – в виде микст–инфекции, преимущественно в сочетании с риновирусной инфекцией. Риновирус в указанный период был выявлен в 19% случаев. Остальные вирусы выявлялись менее, чем в 10% случаев. Доля гриппа в структуре ОРВИ в сезоне 2013–2014гг. составила 9,5%, при этом преимущественно выявлялся вирус гриппа А(Н3N2), составив 58% от всех подтвержденных случаев гриппа. В сезоне 2014–2015гг. ведущим этиологическим агентом оказался риновирус, составив 40% от случаев с уточненной этиологией, в то время как респираторно–синцитиальный вирус был выявлен только в 9% случаев. На долю гриппа в указанном сезоне пришлось 22% случаев с подтвержденной этиологией, причем, в отличие от предыдущего сезона, когда вирусы гриппа выявлялись в марте–апреле, максимальное количество подтвержденных случаев гриппа пришлось на февраль 2015г.

## **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЫШЕЙ**

***Курская О.Г., Шаршов К.А., Глушенко А.В., Троицкий А.В.,  
Шестопалов А.М., Шкуруний В.А.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины, грипп и другие острые респираторные инфекции (ОРВИ) по-прежнему сохраняют свою эпидемиологическую значимость, являясь самой частой патологией, встречающейся вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса человека (Осидак Л.В. и др., 2009). В отличие от других ОРВИ, грипп имеет более тяжелое течение с развитием осложнений, а в наиболее тяжелых случаях может приводить к летальным исходам, которые ежегодно могут достигать 250 000 – 500 000 человек в мире (WHO, 2009). Высокая скорость изменчивости генома, характерная для вируса гриппа, снижает эффективность вакцинации. Кроме того, специфические изменения генома вируса гриппа могут приводить к устойчивости к существующим противовирусным хими-

опрепаратам. В связи с этим актуальным является поиск новых эффективных лечебно-профилактических противовирусных препаратов.

Целью данной работы явилась оценка лечебной и профилактической эффективности окисленных декстранов с молекулярной массой 40 и 70 кДа при интраназальном введении на модели гриппа у мышей. В работе использовали мышей линии BALB/с 6–8-недельного возраста. Экспериментальным группам мышей (по 10 животных в группе) однократно интраназально вводили растворы окисленных декстранов с молекулярной массой 40 кДа и 70 кДа в дозе 2,5 мг/животное. Растворы вводились за 24 ч, за 6 ч до инфицирования и через 24 ч после инфицирования. Инфицирование осуществляли интраназально штаммом вируса гриппа A/Tomsk/273-outbred/2010-MA(H1N1)pdm09 в дозе 10 MLD50/животное. В течение 14 суток после заражения учитывали количество погибших животных, после чего рассчитывали процент летальности и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) в каждой группе. Было показано, что интраназальное введение окисленных декстранов через 24 ч после инфицирования не оказывало положительного эффекта на течение гриппозной инфекции: в данных группах животных не наблюдалось значимого уменьшения процента летальности и увеличения СПЖ по сравнению с контрольной группой. В то же время профилактическое введение окисленных декстранов молекулярной массой 40 кДа и 70 кДа за 24 ч до инфицирования вызывало снижение летальности на 50% и 60% и увеличение СПЖ на 2,0 и 4,1 суток по сравнению с контрольной группой соответственно. В ходе последующего эксперимента оценивалась профилактическая эффективность окисленных декстранов при интраназальном введении в сравнении с коммерческим препаратом «Гриппферон». Для этого однократно за 24 ч до инфицирования животным экспериментальных групп и группе сравнения (по 50 животных в группе) интраназально вводились исследуемые препараты. Профилактическое введение окисленных декстранов вызывало значимое уменьшение процента летальности и увеличение СПЖ по сравнению с контрольной группой, причем наиболее выраженный эффект оказывало введение окисленного декстрана с молекулярной массой 70 кДа. В то же время не наблюдалось значимых отличий данных показателей в экспериментальных группах по сравнению с группой животных, получавших «Гриппферон». Таким образом, показана профилактическая эффективность окисленных декстранов молекулярной массой 40 кДа и 70 кДа при интраназальном введении при экспериментальной гриппозной инфекции у мышей.

# **ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПЕЧЕНИ КРЫС**

**<sup>1</sup> Кушнерова Н.Ф., <sup>1</sup> Фоменко С.Е., <sup>1</sup> Спрыгин В.Г., <sup>2</sup> Момот Т.В.,  
<sup>1</sup> Мерзляков В.Ю.**

<sup>1</sup> Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН,

<sup>2</sup> Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета,  
Владивосток, Россия

Стресс является неспецифической реакцией организма на любое сильное воздействие (физическое, химическое или психоэмоциональное), нарушающее его гомеостаз. По мере истощения адаптационных возможностей происходит срыв регуляторных систем организма (дезадаптация) и необратимые патологические изменения. В то же время, биохимический механизм, объясняющий возникновение патологических состояний под действием стрессогенных факторов различной природы, до конца не изучен. Эксперимент проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, содержащихся на стандартном рационе питания. Острый стресс моделировали путем вертикальной фиксации животных за дорзальную шейную складку на 22 часа. Контрольные животные содержались в стандартных условиях вивария. Вертикальная фиксация крыс за шейную складку сопровождалась гипертрофией надпочечников, изъязвлениями слизистой желудка. В печени отмечалось достоверное уменьшение содержания малата на 67%, глицерол-3-фосфата на 35% и диоксиацетонфосфата на 44% при одновременном повышении уровня лактата на 40% относительно контрольной группы. Содержание глюкозы в крови при этом понизилось на 53% по отношению к контролю. Отмечалось снижение количества окисленной формы кофермента НАД<sup>+</sup> на 30%. Коэффициент НАД<sup>+</sup>/НАДН, рассчитанный по соотношению исследуемых метаболитов, снизился на 25%, что указывает на факт смещения окислительно-восстановительного равновесия. Также отмечалось снижение (на 45%) активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы – ключевого фермента пентозофосфатного цикла. Сдвиг баланса окислительно-восстановительной системы в сторону образования восстановленных эквивалентов приводит к снижению активности НАД<sup>+</sup>-зависимых дегидрогеназ, блокированию аэробных процессов гликолиза и развитию в организме тканевой гипоксии. Подтверждением является увеличение содержания лактата, что, с одной стороны может быть результатом

повышенного превращения пирувата в лактат для реокисления НАДН в НАД<sup>+</sup>, а с другой – следствием ингибирования глюконеогенеза. Последнее подтверждается снижением содержания глюкозы в крови стрессированных животных и является признаком фазы резистентности стресса, протекающей по наименее благоприятному, истощающему типу. Достоверное уменьшение общего содержания малата обусловлено снижением интенсивности реакций цикла Кребса и, как следствие, синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Понижение содержания диоксиацетонфосфата, очевидно, происходит в результате истощения гликогена в условиях стресса и блокирования пентозофосфатного пути окисления глюкозы. В пользу последнего указывает снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Уменьшение содержания глицерол-3-фосфата, вероятно, объясняется его утилизацией в синтезе триацилглицеринов, накопление которых происходит в печени при стрессе и обусловлено их ресинтезом из жирных кислот и глицерина. Выявлено снижение величины антирадикальной активности печени и плазмы крови на 46% и 53%, соответственно. При этом величина восстановленного глутатиона снизилась на 55%, а содержание малонового диальдегида в печени крыс при стрессе было почти в 2 раза выше, чем таковое в контроле, что указывает на активацию процесса перекисного окисления липидов. То есть, система антиоксидантной защиты организма экспериментальных животных в условиях стресса испытывает существенное напряжение.

## **МЕЖСИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕГУЛЯЦИИ КОМПЕНСАТОРНО- ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ СТАРЕНИИ**

*Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А.*

*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии  
и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и  
восстановительного лечения, Владивосток, Россия*

Процесс старения характеризуется сложными регуляторными изменениями и прогрессирующим ограничением адаптационных возможностей организма (Адо А.Д., 1951; Фролькис В.В., 1970). В 2007 г. М. Rose (University of California, США) предложил «эволюционную версию SENS», согласно которой старение является не накоплением повреждений, а потерей адаптации.

Существует точка зрения, что процесс старения представляет собой новый уровень приспособления к среде за счет развития компенсации неблагоприятных изменений (Фролькис В.В., 1970). Долгожительство рассматривается как адаптивное течение последнего этапа жизни, характеризующееся развитием долговременных адаптационных и приспособительных реакций, направленных на поддержание гомеостаза организма (Le Couteur D., 2011). Академиком В.К. Анохиным выдвинута теория, согласно которой в основе адаптивной реорганизации регуляторных систем организма в процессе жизнедеятельности заложен принцип функциональной системы (Анохин П.К., 1975). Изучение механизмов старения с позиций системного процесса позволило сформировать системную теорию старения, рассматривающую старение с точки зрения дезинтеграции организма, как системы (Донцов В.И., 2011). В этой связи, геропрофилактические мероприятия должны быть направлены на регуляторные воздействия, обеспечивающие системность организма, уменьшающуюся с возрастом (Крутько В.Н., 2012).

Старение обусловлено действием многих молекулярных механизмов, в том числе процессам свободнорадикального окисления (Harman D., 1992; Ristow M., 2010) и иммуностарению (Franceschi C., 2000; Кветной И.М., 2009; Alonso-Fernández P., 2011). Показано наличие взаимосвязей между системами иммунитета и ПОЛ-АОЗ, сопровождающих физиологическое старение (Терешина Е.Б., 2005; Notamisliligil G.S., 2009; Mamarelis I., 2010). Именно состояние иммунобиологической реактивности стареющего организма значительно определяет течение и исход патологического процесса у лиц пожилого возраста (Ярыгин В.Н., 2007; Анисимов В.Н., 2008).

В наших исследованиях установлено, что число связей между иммунной и ПОЛ-АОЗ системами возрастало на 33% в пожилом возрасте и снижалось на 25% в старческом; сила связей увеличивалась от 25% в зрелом до 100% – в старческом возрасте (Кытикова О.Ю., 2013; 2014). Усложнение структурно-функциональных взаимодействий в пожилом возрасте (рост числа и силы межсистемных связей) соответствует первой фазе адаптационных изменений. Для старческого возраста характерна экономичность функционирования организма (снижение числа межсистемных коопераций). Однако, увеличение силы межсистемных связей указывало на функционирование организма с высокой степенью напряжения и включение адаптационно-компенсаторных реакций.

Таким образом, развитие возрастзависимого дисбаланса в иммунной и ПОЛ-АОЗ системах сопровождается нарушениями их межсистемной кооперации, что свидетельствует о нарушении регуляторных механизмов раз-



вития компенсаторно-приспособительных реакций при старении и определяет повышенную чувствительность данного возрастного периода к повреждающим воздействиям.

## **КОНЦЕПЦИЯ ГОРМЕЗИСА В РАЗРАБОТКЕ ПОДХОДОВ К РЕГУЛЯЦИИ АДАПТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ СТАРЕНИИ**

*Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А.*

*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии  
и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и  
восстановительного лечения, Владивосток, Россия*

Поддержание оптимального функционального уровня адаптационных систем ограничения стресса, снижающегося с возрастом, является одной из главных задач в лечении лиц старших возрастных групп (Ma Q., 2010). В связи с возрастзависимым изменением чувствительности на раздражители, организм пожилого человека выбирает более сильные воздействия в качестве управляющих факторов, теряя способность реагировать на воздействия слабой силы (Гаркави Л.Х., 1998). Очевидно, что применение физиотерапевтических методов лечения в гериатрии должно базироваться на воздействии малых раздражителей (Абрамович С.Г., 2003). Незначительные, повторяющиеся воздействия, инициирующие окислительный стресс, могут работать в качестве сигнальных воздействий, приводя к повышению адаптационного потенциала клетки и стимуляции иммунорезистентности организма (Bocsi V., 2006; Rattan S., 2008, 2010; Martins I., 2011; Calabrese E., 2013). Благоприятная реакция на низкие дозы стрессирующих факторов, характеризующаяся развитием адаптивной стресс-реакции и последующим формированием устойчивости клеток к высоким дозам того же стрессирующего фактора, получила название гормезиса («hórmēsis» – «быстрое движение, стремление») (Hoffmann G., 2009; Chaudhary P., 2010; Kouda K., 2010; Demirovic D., 2012). Гормезис является важной составляющей физиологии клеток и организма и рассматривается как в качестве посредника воздействия внешних факторов на процессы здоровья и старения, так и механизма регуляции адаптивных механизмов (Rattan S., 2008, 2010; Martins

I., 2011; Calabrese E., 2013). Концепция гормезиса соответствует общей теории адаптации и составляет основу адаптационной медицины, так как в формировании его эффектов принимают участие те же внутриклеточные механизмы, что и при адаптивном ответе. Одним из механизмов гормезиса считают индукцию малыми дозами системы репарации ДНК (Петин В.Г., 2012). Интересна концепция влияния окислительного стресса на развитие феномена долгожительства (Ristow M., 2010). Возможно, феномен гормезиса опосредован регуляторным эффектом агентов, оказывающих стрессирующее воздействие на метаболические процессы организма (Le Bourg E., 2010). Гормезис позволяет клеткам, подвергшимся стресс-воздействию, избежать физиологического старения и гибели.

На ряде модельных организмов показана возможность применения гормезиса в качестве эффективной стратегии антистарения, однако вопросы реализации данного феномена в геронтологии и гериатрии нуждаются в дальнейшей разработке. Проблема использования гормезиса с этой целью основана на возможном нарушении баланса между процессами старения и антистарения в случае неадекватных адаптационному потенциалу организма внешних воздействий (Le Bourg E., 2010). Среди горметинов «hormetins» – факторов или субстанции, ответственных за развитие гормезиса и дальнейшее повышение адаптивных способностей организма, проводится поиск средств, обладающих геропротекторными свойствами и применяемых для лечения сопутствующих старению хронических заболеваний (Mattson M., 2008; Kahn A., 2009; Hoffmann G., 2009). Рассматривается возможность применения озонотерапии в качестве горметина (Martinez-Sanchez G., 2011; Viebahn R., 2012; Кытикова О.Ю., Новгородцев А.Д., 2014). Изучение феномена “озонного гормезиса” диктует необходимость дальнейшего проведения детальных и обширных исследований в этом направлении.

# **ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-НАНОСОМАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ ОКИСЛЕННЫХ ДЕКСТРАНОВ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК ЛИНИИ U937**

<sup>1</sup> Лемза А.Е., <sup>1</sup> Кожин П.М., <sup>1</sup> Чечушков А.В., <sup>1</sup> Зайцева Н.С.,  
<sup>1</sup> Зенков Н.К., <sup>1</sup> Меньщикова Е.Б., <sup>1</sup> Троицкий А.В., <sup>1,2</sup> Шкурупий В.А.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия

Целевая доставка лекарственных препаратов и их управляемая ретенция в очаге поражения, по-прежнему актуальная проблема современной фармакологии, в настоящее время рассматривается в аспекте трансляционной медицины. Для решения таких задач при лечении гранулематозов инфекционной этиологии и их осложнений разрабатываются новые молекулярно-наносомальные фармацевтические композиции направленного транспорта лекарственных средств на основе химически окисленных декстранов. Заключение модифицированных взаимодействием с окисленными декстранами препаратов (в частности, изониазида) в наносомы ещё больше повышает их лизосомотропность и призвано увеличивать выявленную противовоспалительную, антифибротическую, противовирусную активность, что приближает перспективу их применения в клинической практике, в том числе при лечении туберкулеза. В то же время необходимо подтвердить отсутствие у создаваемых композиций цитотоксичности, что и послужило целью настоящего исследования.

На линии моноцито/макрофагоподобных клеток U937 изучали действие различных концентраций (0,03, 0,09 и 0,25 мг/мл) следующих наносомальных композиций: 1) раствор декстразида (конъюгат окисленного декстрана 40 кДа и гидразида изоникотиновой кислоты ГИНК, НПО «Алтай, с.041213), и фосфатидилхолин; 2) раствор окисленного декстрана 40 кДа (4% окислителя с.021213) и фосфатидилхолин; 3) раствор окисленного декстрана 70 кДа (4% окислителя с.030114) и фосфатидилхолин; 4) фосфатидилхолин; концентрация каждого соединения в композиции – 10 мг/мл. Цитотоксичность исследуемых композиций исследовали по их влиянию на жизнеспособность (способность клеток восстанавливать бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил тетразолия в формазан, МТТ-тест) и «ми-

тохондриальное дыхание» клеток U937 (величина трансмембранного митохондриального потенциала, определяемая с помощью флуоресцентного красителя 3,3'-дигексилосакарбацианина йодида DiOC6).

Установлено, что культивирование моноцито/макрофагоподобных клеток U937 в течение 24 ч ни с одной из исследуемых молекулярно-наносомальных фармацевтических композиций во всех тестируемых концентрациях не приводило к снижению жизнеспособности клеток в МТТ-тесте. Напротив, наблюдалась тенденция к накоплению формазана, наиболее явно выраженная при введении в среду инкубации композиции окисленного декстрана 70 кДа и фосфатидилхолина, что может быть обусловлено увеличением как активности митохондрий (усилением митохондриального дыхания), так и пролиферации клеток. Воздействие наносомальных композиций на клетки линии U937 приводило к дозозависимому увеличению трансмембранного потенциала митохондрий, определяемому по интенсивности накопления DiOC6, что свидетельствует об усилении митохондриального дыхания либо увеличении количества митохондрий и согласуется с данными МТТ. Наиболее выраженным эффектом обладали композиции декстразида и фосфатидилхолина, а также окисленного декстрана 40 кДа и фосфатидилхолина.

Таким образом, установлено, что исследуемые молекулярно-наносомальные фармацевтические композиции окисленных декстранов и ГИНК не только не проявляют цитотоксичности, но и способствуют усилению митохондриального дыхания.

## **СИСТЕМА KEAP1/NRF2/ARE КАК ГЛАВНЫЙ РЕГУЛЯТОР КЛЕТОЧНОГО РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА**

*<sup>1</sup>Лемза А.Е., <sup>1</sup>Меньщикова Е.Б., <sup>1</sup>Зенков Н.К., <sup>1</sup>Чечушков А.В.,*

*<sup>1</sup>Кожин П.М., <sup>1</sup>Зайцева Н.С., <sup>2</sup>Кандалинцева Н.В.*

*<sup>1</sup>НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

*<sup>2</sup>Новосибирский государственный педагогический университет,  
Новосибирск, Россия*

Клетки млекопитающих неизбежно контактируют с окружающей средой, подвергаясь воздействию повреждающих факторов, нарушающих редокс-баланс, сдвигая его в сторону прооксидантов. приводя к развитию

окислительного стресса (ОС), в ходе которого в клетках повышается продукция активированных кислородных метаболитов (АКМ) и электрофилов, имеющих огромное влияние на рост, развитие и жизнеспособность организмов. ОС служит критическим фактором патогенеза заболеваний, таких как нейродегенеративные (болезни Альцгеймера и Паркинсона), сердечно-сосудистые, лёгочные и аутоиммунные, рак, воспаление и преждевременное старение. В то же время АКМ являются регуляторами клеточных процессов, ключевым элементом изменения программ дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток, важным компонентом микробицидной защиты.

Для поддержания баланса между про- и антиоксидантами в ходе эволюции в клетках были выработаны редокс-чувствительные сенсорные и сигнальные механизмы, среди которых особое место занимает система Keap1/Nrf2/ARE. Nrf2 является редокс-чувствительным транскрипционным фактором, играющим роль в активации экспрессии антиоксидантных и цитопротекторных генов, продукты которых обеспечивают противодействие окислительному и электрофильному стрессу. Активность Nrf2, прежде всего, определяется цитозольным белком Keap1, в физиологических условиях связывающим его в цитоплазме и обеспечивающим последующее убиквитинирование и протеасомную деградацию. Keap1 является редокс-сенсором: под воздействием ОС остатки цистеина, входящие в его состав, окисляются, приводя к изменению конформации комплекса Nrf2-Keap1, предотвращая убиквитинирование Nrf2. В то же время АКМ активируют тирозинкиназы, экспортирующие негативные регуляторы Nrf2 из ядра. В результате, вновь синтезированный Nrf2 перемещается в ядро, где связывается с антиоксидант-респонсивным элементом (ARE), расположенным в промоторных областях более 200 генов, включающих в себя антиоксидантные ферменты и ферменты II фазы детоксикации ксенобиотиков. После восстановления редокс-гомеостаза вследствие активации ARE-зависимых генов, Src-киназы экспортируют Nrf2 из ядра в цитоплазму, где он подвергается утилизации, возвращая систему к базовому уровню активности.

Система Keap1/Nrf2/ARE является основным механизмом поддержания внутриклеточного гомеостаза при апоптоз-индуцирующих, проканцерогенных и стрессовых воздействиях, играет важную роль в процессах воспаления, канцерогенеза, фиброза, а также защиты от различных стрессовых воздействий, способствует разрешению острых воспалительных процессов, препятствуя их переходу в хроническую форму, что обуславливает её потенциал как объекта фундаментальных исследований и пер-

спектив как фармакологической мишени. В настоящее время ведётся поиск и разработка эффективных индукторов данной системы, в число которых входит синтезированный нами фенольный антиоксидант ТС-13 (3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил) пропилтиосульфат натрия. Показан широкий спектр эффектов ТС-13 как соединения, способствующего восстановлению клеточного редокс-гомеостаза и благодаря этому проявляющего *in vivo* и *in vitro* цитопротективное, противовоспалительное и геропротекторное действия.

## **ВЗАИМОСВЯЗИ ОСНОВНЫХ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН В РЕГИОНАХ СИБИРИ**

*Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Одним из актуальных аспектов в изучении метаболического синдрома (МС) является исследование региональных особенностей его структуры и взаимосвязей отдельных компонентов. Новые знания, полученные в этой области, могут быть полезными для выявления специфики патогенеза МС в том или ином регионе, обусловленной местными климато-экологическими и социально-экономическими условиями.

По критериям экспертов NCEP ATP III определяли наличие пяти основных компонентов МС – абдоминального ожирения (АО), артериальной гипертензии (АГ), гипертриглицеридемии (ГТГ), гипоальфахолестеринемии (ГАХС) и нарушений углеводного обмена (НУО) у 271 мужчин, постоянно проживающих в районах Западной Сибири и 242 мужчин, постоянно проживающих в городе Мирный Республики Саха-Якутия. Регистрировали также наличие трёх дополнительных компонентов МС, чья связь с инсулинорезистентностью и роль в патогенезе МС обсуждается специалистами – избыточной массы тела (ИМТ) по критерию ВОЗ, гиперхолестеринемии (ГХС) при уровне холестерина в крови  $>5,2$  мм, нарушений пуринового обмена (НПО) при уровне мочевой кислоты в крови  $>400$  мкМ.

Для исследования взаимосвязей между компонентами МС в подгруппах, образованных по принципу наличия какого-либо основного или дополнительного компонента, сравнивали средние значения показателей, харак-

теризующих другие компоненты, а также частоты встречаемости этих компонентов. У мужчин из Западной Сибири АО имело взаимосвязи с максимально возможным количеством (семь) других компонентов; ГТГ и ГАХС имели взаимосвязи с пятью, ИМТ и НПО – с четырьмя, НУО – с тремя, АГ и ГХС – с двумя компонентами МС. При этом ГТГ и ИМТ (их количественные показатели или факт наличия компонента) были зафиксированы в связях шести других компонентов, АО и НПО – в связях пяти, АГ и ГХС – в связях трёх, ГАХС и НУО – в связях двух других компонентов МС. Был рассчитан суммарный индекс ассоциативности (ИАС) каждого компонента МС с другими компонентами, который складывается из числа компонентов, обнаруженных в связях с анализируемым компонентом, и числа компонентов, в связях которых отмечен анализируемый компонент. Величина ИАС оказалась наибольшей для АО (12), далее, в порядке убывания значения индекса, следовали ГТГ (11), ИМТ (10), НПО (9), ГАХС (7), АГ, НУО и ГХС (по 5 связей).

У мужчин из города Мирного АО, АГ, ИМТ и НПО обнаружили взаимосвязи с максимальным количеством (семь) других компонентов, ГТГ и ГХС – с шестью, ГАХС – с пятью, НУО – с четырьмя компонентами МС. При этом ГТГ и ИМТ были зафиксированы в связях всех семи других компонентов, АО, АГ, ГХС и НПО – в связях шести, а ГАХС и НУО – в связях пяти компонентов МС. Величина суммарного ИАС оказалась наибольшей для ИМТ (14), далее, в порядке убывания значения индекса, следовали АО, АГ, ГТГ и НПО (по 13), ГХС (12), ГАХС (10) и НУО (9).

Таким образом, в пять компонентов МС, имевших наибольшее количество связей с другими компонентами, у мужчин из Западной Сибири вошли АО, ГТГ, ГАХС, ИМТ и НПО, а у мужчин из Западной Якутии – АО, АГ, ГТГ, ИМТ и НПО. Обращает на себя внимание, что в их состав вошли по 3 основных, а также 2 дополнительных компонента, которые в общепринятых системах диагностики МС не учитываются.

## КРИТЕРИИ ВЕРИФИКАЦИИ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У МУЖЧИН

*Лутов Ю.В.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Абдоминальное ожирение (АО) является кардинальным признаком инсулинорезистентности (ИР) и одним из основных компонентов метаболического синдрома (МС). В некоторых системах критериев МС наличие АО считается обязательным для установления диагноза условием. В качестве критерия АО признают преимущественно величину окружности талии (ОТ). Этот показатель достаточно точно отражает абдоминальный тип жировоголожения в организме, а также прост и экономичен в определении и удобен при выполнении эпидемиологических и клинических антропометрических исследованиях. Однако единого мнения, какое именно значение ОТ следует считать пограничным для верификации АО, нет. С этой целью предложено проводить региональные популяционные исследования, в ходе которых определять регионально ориентированные критические значения ОТ. С другой стороны, величина ОТ не достаточно точно отражает особенности конституции человека, в связи с чем ранее экспертами ВОЗ (1999) был предложен другой критерий диагноза АО – величина отношения окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ), которая практически не зависит от антропометрических, расовых или национальных особенностей.

С целью уточнения преимуществ и целесообразности применения для выявления АО указанных выше критериев верификации (ОТ или ОТ/ОБ) были проанализированы результаты обследования 242 мужчин, постоянно проживающих в г. Мирном (Республика Саха), и 271 пациента мужского пола терапевтического профиля, постоянно проживающих в районах Западной Сибири. По критериям экспертов НСЕР АТР III 2005 года наличие АО фиксировали при величине ОТ > 102 см. АО по критерию ОТ/ОБ согласно рекомендациям экспертов ВОЗ верифицировали при его величине, превышающей 0,90. Наличие инсулинорезистентности (ИР) регистрировали при значениях индекса инсулинорезистентности НОМА-IR более 2,77.

68,6% мужчин из г. Мирного и 95,1% пациентов-мужчин из Западной Сибири имели ИМТ. Среди мужчин – жителей г. Мирного, АО по критериям ОТ и ОТ/ОБ имело место в 25,2 и 55,8% случаев ( $p < 0,0001$ ). Аналогичные показатели среди мужчин из Западной Сибири составили 48,4 и 82,3% ( $p < 0,0001$ ). В обоих регионах установлены тесные взаимосвязи АО по ОТ и АО по ОТ/ОБ с ИР. Так, у мужчин из г. Мирного с ИР средние значения



ОТ ( $98,1 \pm 11,27$  см) и ОТ/ОБ ( $0,927 \pm 0,060$  у.е.), частоты встречаемости АО по ОТ (37,3%) и АО по ОТ/ОБ (67,2%) были выше, чем у мужчин без ИР ( $89,5 \pm 9,81$  см,  $0,890 \pm 0,059$  у.е., 10,2% и 41,7%, соответственно); для всех показателей  $p < 0,0001$ . Та же закономерность установлена и у мужчин из Западной Сибири: при наличии ИР средние величины ОТ ( $108,1 \pm 12,65$  см) и ОТ/ОБ ( $0,981 \pm 0,061$  у.е.), частоты встречаемости АО по ОТ (68,5%) и АО по ОТ/ОБ (90,2%) были выше, чем при отсутствии ИР ( $98,7 \pm 9,96$  см,  $0,940 \pm 0,055$  у.е., 29,0% и 74,2%, соответственно); для всех показателей  $p < 0,0001$ .

Таким образом, оба критерия проявили равнозначную ассоциацию с ИР, как основным звеном патогенеза МС. Критерий ОТ/ОБ оказался более эффективным для выявления мужчин с АО, что делает его применение более предпочтительным в эпидемиологических и популяционных исследованиях, имеющих, прежде всего, профилактическое значение.

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С АНДРОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ И ЗНАЧЕНИЕМ ИНДЕКСА КЕТЛЕ У ПОДРОСТКОВ, УЧАЩИХСЯ ТЕХНИЧЕСКОГО КОЛЛЕДЖА СИБИРСКОГО МЕГАПОЛИСА**

*Лутов Ю.В., Селяницкая В.Г., Рябиченко Т.И.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

По данным экспертов ВОЗ частота бесплодных браков в мире составляет 10–15% (Singh K. et al., 2011), из них доля мужского бесплодия составляет около половины (Hwang K. et al., 2011, Sharma R. et al., 2013). Не меньшее социальное и медицинское значение имеет и нарастание в течение последних десятилетий распространённости эректильной дисфункции, частота которой достигает у мужчин в зрелом возрасте 30% (Corona G. et al., 2010). Многие ведущие причины указанных расстройств репродуктивной сферы (гипогонадизм, варикоцеле, врождённые аномалии, орхиты вирусной этиологии и др.) формируются в детском и подростковом возрасте (Tiktinskij O.P. et al., 2010). При этом за последние 10 лет частота андрологической патологии у мальчиков и юношей увеличилась на 30–50% (Shabrov A.V. et al., 2011). В этой связи актуальными являются исследования, посвящённые изучению взаимосвязей меж-

ду андрологическим статусом, особенностями конституции, гормональной регуляции у мальчиков и подростков; о результатах одного из них мы докладывали ранее (Лутов Ю.В., 2013). В рамках того же исследования мы проанализировали связи ключевых биохимических показателей крови с андрологическим статусом и величиной индекса Кетле (ИК) у 41 подростка в возрасте 15–17 лет, учащихся технического колледжа Новосибирска.

Стадию полового развития и её соответствие паспортному возрасту определяли по шкале Tanner в модификации Л.М. Скородок и О.Н. Савченко (1984 г.). При отставании хотя бы одного из параметров на 2 года и более по сравнению с должным значением фиксировали замедленное половое развитие (ЗПР). Заболевания мужской половой сферы устанавливали по данным внешнего осмотра и анамнеза. 17 подростков (41,5%) имели нормальный андрологический статус; 8 юношей (19,5%) – ЗПР, у пяти из них выявлены также патологические состояния половой системы; у 16 мальчиков (39,0%) половое развитие было нормальным, но были выявлены признаки патологии андрологической сферы. Вычисляли ИК как отношение массы тела (кг) к квадрату длины тела (м<sup>2</sup>); в крови определяли содержание глюкозы, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), АЛТ, АСТ, билирубина, ГГТП, общего белка (ОБ), креатинина и мочевины.

Из всех анализируемых показателей различия между группами с разным андрологическим статусом выявлены по среднему уровню ХС, который у мальчиков с нормальным андрологическим статусом оказался ниже, чем у мальчиков с ЗПР и патологией половой системы ( $4,14 \pm 0,56$ ,  $4,87 \pm 0,56$  и  $5,07 \pm 1,36$  мМ, соответственно,  $p=0,0134$ ), а также по среднему содержанию ОБ, которое в тех же группах составило  $73,9 \pm 4,06$ ,  $71,8 \pm 5,83$  и  $77,6 \pm 6,10$  г/л, соответственно (различия достоверны между группами с ЗПР и андрологической патологией,  $p=0,0440$ ). Различия в средних концентрациях глюкозы в группах ( $4,92 \pm 0,34$ ,  $4,82 \pm 0,26$  и  $5,30 \pm 0,54$  мМ) носили характер тенденции ( $P=0,0513$ ). Корреляционный анализ по критерию Спирмена подтвердил обнаруженные различия, поскольку выявлены достоверные связи между группами по андрологическому статусу, с одной стороны, и содержанием холестерина ( $r_s=0,379$ ) и глюкозы ( $r_s=0,314$ ), с другой стороны. С помощью перцентильного метода изучили взаимосвязи между значениями ИК и теми же метаболическими параметрами. Зависимости анализируемых биохимических показателей от величины ИК не обнаружено. Таким образом, у юношей пубертатного возраста выявлена зависимость ряда ключевых показателей метаболизма от андрологического статуса, но не от величины индекса Кетле.

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНИТОТЕРАПИИ И ЭЛЕКТРОАЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ В БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Лушева В.Г., Богданкевич Н.В., Николаев Ю.А., Долгова Н.А.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся на сегодняшний день одной из наиболее распространённых причин высокой заболеваемости, временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности населения развитых стран. Несмотря на имеющийся широкий спектр медикаментозных препаратов, эффективность её лечения остается недостаточной, что требует поиска дополнительных методов лечения. Одним из подходов современной физиотерапии является использование методов комбинированного физиотерапевтического лечения, в частности, магнитотерапии (МТ) и электроаэрозольтерапии (ЭАТ). Однако на сегодняшний день остается спорным вопрос о клинической эффективности применения данных немедикаментозных методов лечения в сочетании с базовой медикаментозной терапией больных АГ.

Целью исследования было оценить эффективность применения МТ и ЭАТ в качестве дополнительных методов лечения к базисной медикаментозной терапии больных АГ.

Обследовано и пролечено 50 пациентов с АГ 1–2 степени, 1–2 стадии. Диагноз АГ верифицировали согласно рекомендациям ВНОК 2010. Все пациенты методом рандомизации были поделены на 2 группы по 25 человек. Пациенты 1 группы (группа сравнения) получали только базовую медикаментозную антигипертензивную терапию. Пациенты 2 группы (основная группа) получали помимо базовой терапии комплекс немедикаментозной терапии, который состоял из МТ и ЭАТ. Проводили контроль систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), показателей качества жизни по опроснику «Клинико-терапевтический аспект качества жизни».

Сравнительный анализ динамики показателей АД выявил, что к концу курса лечения во 2 группе уровень САД снизился со  $156,1 \pm 7,3$  мм.рт.ст до  $127,1 \pm 3,6$  мм.рт.ст. ( $p < 0,05$ ), ДАД с  $95,7 \pm 4,3$  мм.рт.ст до  $62,1 \pm 5,3$  мм.рт.ст. ( $p < 0,05$ ). В 1 группе САД снизилось со  $157,3 \pm 3,7$  мм.рт.ст до  $143,4 \pm 6,1$  мм.рт.ст ( $p < 0,05$ ), ДАД – с  $90,1 \pm 5,3$  мм.рт.ст до  $75,4 \pm 7,4$  мм.рт.ст ( $p < 0,05$ ). Таким образом, в 1 группе не было достигнуто целевого значения показателей АД и они были на 12,5% выше, чем во второй группе больных. По

данным опросника качества жизни суммарный средний балл до лечения составлял в 1 группе 25,3 балла, во 2 группе- 24,4 балла, после проведенного лечения в 1 группе он был равен 12,3 балла, во 2 группе 11,8 балла.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дополнительного курсового применения к базисной медикаментозной терапии сеансов МТ и ЭАТ больным АГ, обусловленной более быстрым достижением пациентами целевых показателей АД, что повышает эффективность их лечения. Они будут положены в основу разработки новой медицинской технологии лечения больных АГ.

## **ГЕМОЗОИН – ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ**

***Львова М.Н., Жукова М.В., Киселева Е.В., Мордвинов В.А.***

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

Описторхоз – гельминтоз, вызываемый паразитическими плоскими червями рода *Opisthorchis* – *O. felinus* и *O. viverrini*. У человека описторхоз отличается длительным течением и развитием тяжелых осложнений, таких как холангит, холецистит, стриктуры желчевыводящих путей, абсцессы печени, панкреатит, а также, по данным ряда авторов, может способствовать возникновению холангиокарциномы.

При экспериментальном описторхозе, вызванном *O. Felinus*, интенсивность воспаления, фиброза, гиперплазии эпителия желчных протоков и бокаловидных клеток, дисплазии выражены ярче, и эти изменения возникали раньше, чем при инвазии *O. viverrini*. Кроме того, в тканях экспериментальных животных и в просвете кишечника *O. felinus* с 3 недели после инфицирования присутствовали темно-коричневые, черные гранулы, которых не наблюдалось при инвазии *O. viverrini* (Lvova et al 2012).

Целью данной работы являлось определение природы обнаруженных при инвазии *O. felinus* гранул.

С помощью просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии в просвете кишечника *O. felinus* были обнаружены клетки крови, а также черные электронноплотные слоистые кристаллы аморфной формы. У *O. viverrini* содержимое кишечника также было неоднородным, но таких кристаллов как у *O. felinus* найти не удалось. Методами энергодисперси-

онной спектрометрии рентгеновского излучения и спектроскопии характеристических потерь энергии электронами было показано присутствие железа в кристаллах в просвете кишечника *O. felinus*. В результате масс-спектрометрического анализа кристаллов в их составе был обнаружен гем.

Питающиеся кровью паразиты в процессе пищеварения образуют железосодержащий пигмент, впервые обнаруженный у возбудителя малярии и названный «малярийный пигмент» или гемозоин. Это продукт полимеризации гема, являющийся широко распространенным способом детоксификации последнего у паразитов различных видов, в том числе и трематод, питающихся кровью хозяина. Известно, что гемозоин у других паразитов выполняет не только функцию детоксификации гема, но и обладает иммуномодулирующими свойствами, а также является одной из причин возникновения анемии при паразитарных заболеваниях.

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что обнаруженные в просвете кишечника *O. felinus* кристаллы являются кристаллами гемозоина. На основании этого мы выдвигаем гипотезу, что гемозоин является одним из возможных провоспалительных факторов при описторхозе. Именно кристаллы гемозоина могут быть причиной более интенсивных проявлений воспаления при описторхозе, вызванном инвазией *O. felinus* по сравнению с *O. viverrini*. Вероятно, что способность формировать кристаллы гемозоина может играть роль в патогенезе описторхоза, вызванного этим гельминтом.

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООСПЕНННОГО ХИМИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ НИОХ-14 В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ЭКТОМЕЛИИ IN VIVO

*Мазурков О.Ю., Кабанов А.С., Шишкина Л.Н., Скарнович М.О.,  
Бормотов Н.И., Скарнович М.А., Серова О.А., Агафонов А.П.,  
Сергеев А.Н.*

*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,  
п. Кольцово, Новосибирская область, Россия*

Прекращение с 1980 г. всеобщей вакцинации против оспы привело к тому, что более половины населения Земли не имеет иммунитета против ортопоксвирусных инфекций. Благодаря программе глобальной ликвида-

ции оспы вирус натуральной оспы (ВНО) был элиминирован из окружающей среды. Однако в настоящее время человечество подвергается потенциальной опасности применения природных или рекомбинантных штаммов ВНО и вируса оспы обезьян (ВОО) в качестве биологического оружия (С.В. Борисевич и др., 2012; S. Parker et al., 2012). С 2009 года в США проводятся клинические испытания противооспенного препарата Tecovirimat™ или ST-246® (4-трифторметил-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-октагидро-1,3-диоксо-4,6-етеноциклопроп[f]изоиндол-2(1H)-ил)-бензамид). Совместно с Новосибирским институтом органической химии СО РАН нами было получено новое химическое соединение 7-[N'-(4-трифторметилбензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]нон-8-ен-6-карбоновая кислота (НИОХ-14), обладающее активностью в отношении ортопоксвирусов (Б.А. Селиванов и др., 2011; Л.Н. Шишкина и др., 2015). Целью работы являлось исследование фармакодинамики НИОХ-14 на модели летальной инфекции мышей вирусом экстремелии (ВЭ) – оспы мышей, аналогичной по патогенезу оспе человека.

В экспериментах при интраназальном заражении ВЭ (штамм К-1) в дозе 10 ЛД<sub>50</sub>/гол. (10 × 50 % летальных доз/голову) аутбредных мышей ICR было показано, что при пероральном введении соединение НИОХ-14 обладает сравнимой с ST-246 противовирусной активностью в отношении ВЭ по всем исследованным показателям. Установлено, что 50 %-е эффективные дозы (ЭД<sub>50</sub>) in vivo препаратов НИОХ-14 (3,59 мкг/г массы мыши) и ST-246 (5,08 мкг/г массы мыши) для мышей, инфицированных ВЭ, достоверно не отличались. При определении «терапевтического окна» обнаружено, что начало введения мышам НИОХ-14 за 1 сут или за 1 ч до заражения, а также через 1, 2 и 4 сут после заражения и далее в течение 9 сут обеспечивало 100%-ю выживаемость животных. Начало введения НИОХ-14 через 5 и 6 сут после инфицирования приводило к снижению выживаемости мышей до 60%, хотя она оставалась выше, чем в контрольной группе. Введение НИОХ-14, так же как ST-246, приводило к достоверному снижению относительно контроля титров ВЭ в легких, носовой полости, головном мозге, печени, селезенке, почках и поджелудочной железе.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что НИОХ-14, так же как ST-246, ингибирует системное распространение вируса и защищает мышей от летальной инфекции ВЭ. По-видимому, это обусловлено тем, что НИОХ-14, являясь аналогом, вернее предшественником ST-246, может иметь аналогичный механизм действия, а именно, ингибировать вирусный белок р37 и препятствовать освобождению внеклеточных форм ви-

руса, которые обеспечивают диссеминацию вируса в организме и развитие заболевания. Таким образом, эффективность отечественного соединения НИОХ-14 по всем исследованным фармакодинамическим показателям сопоставима с эффективностью аналогичного соединения ST-246, на основе которого в США разработан и проходит клинические испытания препарат против ортопоксвирусных инфекций, в том числе особо опасных для человека.

## **ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ГРИБОВ PHALLUS IMPUDICUS И LYCOPERDON PYRIFORME В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА А**

*Макаревич Е.В.*

*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,  
п. Кольцово, Новосибирская область, Россия*

Вирус гриппа является единственным вирусом, способным вызвать пандемию в современном мире. В дополнение к вакцинации, как основной стратегии борьбы с гриппом, ВОЗ рекомендует применение противовирусных этиотропных химиопрепаратов, подавляющих размножение вируса: это препараты адамантанового ряда и ингибиторы нейраминидазы. В последнее десятилетие в мире наблюдается повышенный интерес к препаратам, в том числе и противовирусным, на основе соединений природного происхождения, что обусловлено низкой токсичностью таких лекарственных средств. Значительный прогресс в области экспериментальной микологии, накопление знаний по химическому составу клеток грибов и их субклеточных фракций на различных стадиях онтогенеза позволили создать новое направление – использование базидиальных грибов в медицинской промышленности. Разнообразные грибные метаболиты, включая антибиотики (АБ), полисахариды (ПС) и ферменты, уже давно применяются в качестве препаратов, открывая эпоху новых лекарственных средств в медицине. Особый интерес среди базидиальных грибов представляют гастеромицеты в виду наличия богатой сырьевой базы, а также разнообразия в их составе биологически активных веществ. Целью данной работы было изучение *in vitro* противовирусных свойств и механизма действия экстрактов гастероидных грибов, произрастающих в Западной Сибири.

В работе исследовали токсические и противовирусные свойства водных и этанольных экстрактов грибов *Phallus impudicus* (веселки обыкновенной) и *Lycoperdon pyriforme* (дождевика грушевидного) на культуре клеток MDCK. Образцы грибов собраны на территории Новосибирской области, коллекции которых хранятся в гербарии лаборатории низших растений ЦСБС СО РАН. В работе были использованы вирус гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) и вирус гриппа человека A/Aichi/2/68 (H3N2). Штаммы вируса гриппа и культура клеток MDCK получены из коллекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

Установлено, что экстракты грибов мало токсичны для культуры клеток MDCK. Оценка противовирусного действия грибных экстрактов в отношении вируса гриппа проводилась разными методами. Сначала оценивалась способность экстрактов защищать клетки от цитопатогенного действия вируса гриппа в сравнении с контрольной инфицированной культурой. Наибольший противовирусный эффект отмечен для этанольных экстрактов веселки обыкновенной и дождевика грушевидного, которые защищали более 70 % клеток при внесении грибных экстрактов в момент инфицирования клеток вирусом гриппа птиц. Затем была изучена зависимость ингибирования репродукции вируса гриппа в клетках от концентрации растворов экстрактов. Полное ингибирование репродукции вируса гриппа A/H5N1 наблюдалось в присутствии растворов грибных экстрактов при их максимально переносимых для клеток MDCK концентрациях. При изучении механизма действия экстрактов на репродукцию вируса гриппа в клетках установлено, что экстракты дождевика грушевидного и веселки обыкновенной обладают ингибирующим действием на репликацию вируса гриппа A/H3N2 и на адсорбцию вируса гриппа птиц A/H5N1.

Таким образом, установление противовирусной активности экстрактов веселки обыкновенной и дождевика грушевидного делает перспективными данные объекты исследования для разработки на их основе препаратов против гриппа.



# **ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОГРАММИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ЛЕПТИНА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ У МЫШЕЙ**

**<sup>1</sup> Макарова Е.Н., <sup>2</sup> Кожеевникова В.В., <sup>2</sup> Парфенов В.О.**

<sup>1</sup> *Институт цитологии и генетики СО РАН,*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Согласно гипотезе Баркера (Barker, 2003), здоровье особей зависит от условий пренатального развития. Ожирение матерей повышает риск развития ожирения у потомства и сопровождается возрастанием уровня лептина (гормона жировой ткани) в крови. Предполагается, что лептин может быть проводником программирующего действия материнского ожирения на потомство.

Задачей работы было изучить программирующее действие повышенного уровня лептина в период беременности у мышей на метаболический фенотип потомства и выявить его возможные механизмы. Использовали генетическую модель с повышенным уровнем лептина в период беременности (Ау-мыши) и введение лептина беременным мышам с последующей оценкой влияния гиперлептинемии на эмбриональный рост, экспрессию транспортных и сигнальных белков в плацентах, и метаболический фенотип потомства после рождения (потребление пищи, масса тела, склонность к развитию ожирения).

Гиперлептинемия в течение всей беременности (Ау-мыши) сопровождалась сниженным весом плодов на 13 день беременности, снижением уровня мРНК переносчика глюкозы GLUT1 в плацентах на 13 и 18 дни беременности и сниженной массой тела у мужского потомства после отъема от матерей при содержании на стандартной диете. Развитие ожирения у потомства вызывали содержанием мышей на сладко-жирной пище. Гиперлептинемия в период беременности стимулировала развитие диетарного ожирения только у женского потомства, тогда как у мужского потомства различия в весе при содержании на сладко-жирной пище исчезали.

Введение лептина в конце беременности снижало вес плодов и увеличивало вес плацент через сутки после введения, не оказывало влияния на уровень мРНК переносчиков глюкозы, инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2) и его рецептора через 1 час после введения, снижало скорость роста у потомства в период материнской опеки, массу тела у мужского и женского

потомства и потребление пищи только у мужского потомства при содержании на стандартной диете. Введение лептина в конце беременности не оказало влияния на темпы развития ожирения у женского потомства и предотвратило развитие диетарного ожирения у мужского потомства.

Полученные результаты позволяют предполагать, что у матерей, страдающих ожирением, гиперлептинемия в период беременности может быть фактором, повышающим риск развития диетарного ожирения у женского потомства. Программирующее влияние лептина может быть связано с его ингибирующим влиянием на рост плодов, которое, возможно, реализуется через влияние на экспрессию переносчиков глюкозы в плацентах.

**Работа выполнена в рамках бюджетного проекта № VI.53.2.3. и поддержана грантом РФФИ №14-04-00694а**

## **ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕВУШЕК ХАКАСИИ**

*<sup>1</sup> Манашева Д. И., <sup>1</sup> Агеева Е. С., <sup>1,2</sup> Пуликов А. С.*

*<sup>1</sup> Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова, Абакан,*

*<sup>2</sup> НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия*

Определение качества адаптации макроорганизма в условиях окружающей его среды требует комплексного изучения функциональных особенностей реакции вегетативной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем. Исследование сердечного индекса (СИ), ударного объема (УОС), ЧСС, систолического АД и др., позволяет выделять из совокупности практически здоровых лиц группы с высоким и низким уровнями предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ).

Обследовано 225 девушек в возрасте от 18 до 27 лет. У всех исследуемых измеряли АД, ЧСС до и после нагрузки, рост и вес. На основании полученных данных проводили расчет интегральных показателей: УОС, СИ, ударный индекс (УИ), индекс кровообращения (ИК), периферическое сосудистое сопротивление (ПСС), удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС). Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1÷Q3). Значимость различий между изучаемыми выборками по анализируемым показателям оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, при  $p < 0,05$ .

Выявлено статистически значимое увеличение УОС (до и после нагрузки – 63,2 (57,6÷68,1) и 68,2 (63,1÷73,3) мл, соответственно,  $p<0,05$ ). Показано статистически значимое увеличение после нагрузки СИ (до нагрузки 3,0 (2,6÷3,5) л/мин/м<sup>2</sup> и после – 3,5 (3,1÷3,9) л/мин/м<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ) и ИК (до нагрузки 85,1 (72,7÷99,7) мл/кг.мин и после – 101,3 (87,7÷115,9) мл/кг.мин,  $p<0,05$ ). В то же время значение показателя УПСС статистически значимо было ниже после нагрузки 27,2 (24,1÷31,8) у.е. по сравнению с данным показателем до нагрузки – 30,8 (26,9÷36,9) у.е. ( $p<0,05$ ). ПСС статистически значимо было ниже после нагрузки 1372,3 (1216,1÷1546,4) дин/с/см<sup>-5</sup> по сравнению с данным показателем до нагрузки 1513,5 (1323,9÷1787,9) дин/с/см<sup>-5</sup> ( $p<0,05$ ). Известно, что при умеренной нагрузке повышение УОС без ускорения или при незначительном ускорении ЧСС является наиболее рациональной и эффективной реакцией. Следует отметить, что увеличение СИ и УИ снижает предрасположенность к ССЗ. Однако при нагрузке происходит влияние симпатического тонуса, который вызывает дилатацию сосудов, снижая среднее динамическое давление. Как известно, усиление активности этих эфферент повышает ЧСС, усиливая адренергическую стимуляцию сердца. Считается, что усиление симпатических регуляторных влияний на эффекторы системного кровообращения в частности на сердце повышает риск болезни сердца и сосудов у практически здоровых субъектов различного возраста (Дячук А. В., 2008). В то время как снижение показателей УПСС ПСС можно интерпретировать, как снижение риска ССЗ. Важно отметить, что с увеличением значений индекса кровообращения и уменьшением показателя периферического сопротивления сосудов происходит снижение крепости телосложения, а вместе с повышением крепости телосложения адаптационный потенциал статистически достоверно увеличивался, что свидетельствует о снижении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы (Суханова И. В., 2007).

Таким образом, изучение сердечной деятельности является эффективным индикатором, способным определить потенциальный уровень приспособляемости вегетативных функций организма, развивающихся под влиянием двигательной активности.

**Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках базовой части государственного задания.**

**КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ  
СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ  
С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ  
И НАРУШЕНИЕМ ПОВЕДЕНИЯ  
В УСЛОВИЯХ ВЫСОКИХ ШИРОТ**

*Мартынова А.А., Пряничников С.В., Белишева Н.К.*

*Кольский научный центр РАН, Апатиты, Россия*

В работе исследованы компенсаторно-приспособительные особенности variability сердечного ритма (BCP) у 46 детей в возрасте 7–17 лет из специального (коррекционного) образовательного учреждения VIII вида (для детей с умственной отсталостью) г. Апатиты, Мурманской области, на основе анализа динамики вегетативного статуса. Контрольная группа включала учащихся средней школы пос. Краснощелье, Мурманской области. Оценка BCP проводили с применением программно-аппаратного комплекса «Омега-М». Для анализа компенсаторно-приспособительных особенностей состояния организма испытуемых использовали временные и спектральные показатели BCP: SDNN, RMSSD, средний RR-интервал, MxDMn, Amo, HF ( $\text{ms}^2$ , %), LF ( $\text{ms}^2$ , %), VLF ( $\text{ms}^2$ , %), TP ( $\text{ms}^2$ ), LF/HF, а также уровень адаптации организма (А), психоэмоциональное состояние (D), показатели вегетативной (В) и центральной регуляции (С). Реакцию на ортостатическую пробу оценивали на основе коэффициента реакции (Кр) (Е.А. Березный и А.М. Рубин, 1997). Все школьники в группах сравнения были разделены по полу и включены в две возрастные группы: 7–12 и 13–17 лет.

Анализ медицинской документации показал, что 69,6% учащихся в коррекционной школе имеют диагноз, связанный с умственной отсталостью различной степени тяжести и с различной причиной возникновения (F70–72); у 17,4% детей отмечается девиантное поведение, вызванное социальными условиями проживания ребенка (F94), и 13% учащихся характеризуются «остальными психическими расстройствами» (F02, F84, G93); у 56,5% детей были выявлены нарушения работы ритма сердца (аритмия разной степени выраженности, брадикардия и тахикардия, нарушения водителя ритма). Для сравнения BCP у детей с нарушениями ритма сердца (PC) и без такового, дети в группах сравнения были разделены на две подгруппы. Оценка ритмограмм при проведении ортостатической пробы выя-

вила, что в первой группе коэффициент реакции ( $K_p$ ) на ортопробу имеет как нормальные ( $K_p > 30\%$ ), так и заниженные значения ( $K_p < 30\%$ ), характерные для детей с брадикардией. Парадоксальная реакция была выявлена у подростков с тахикардией и нарушением водителя ритма.

Спектральный анализ показателей ВРС относительно контрольной группы, проводили у детей из коррекционной школы без нарушений РС. Анализ показал, что общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции (ТР) у детей с психическими нарушениями ниже, чем в контроле (у девочек 7–12 лет  $3098.0 \pm 722.2$ , против  $3145.7 \pm 614.7$ ,  $p < 0,001$ ; у девочек 13–17 лет –  $2133.2 \pm 376.5$ , против  $4244.1 \pm 1005.7$ ,  $p < 0,001$ ; у мальчиков 13–17 лет –  $1009.7 \pm 221.4$ , против соответствующей контрольной группы –  $1880.3 \pm 355.9$ ,  $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о компенсаторно-приспособительных особенностях регуляции ВРС, выражающихся в снижении суммарного воздействия всех спектральных компонентов на синусовый ритм у детей, имеющих психические нарушения, вызванные патологией головного мозга. Оценка индекса вагосимпатического (LF/HF) воздействия выявила, что практически у всех детей (кроме мальчиков 7–12 лет) с психическими нарушениями преобладает влияние симпатического отдела ВРС.

**Работа поддержана грантом Программы Президиума РАН 2014  
«Поисковые фундаментальные научные исследования в  
интересах развития Арктической зоны Российской Федерации».**

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОНЬЮГАТА ПОЛИАЛЬДЕГИДДЕКСТРАНА С ГИДРАЗИДОМ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

*Медведев В.С., Старостенко А.А., Кожин П.М.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Современная фармацевтическая индустрия направлена на создание лекарственных препаратов обладающих пониженной токсичностью и адресными свойствами с целью применения в персонализированной терапии. Одним из наиболее перспективных лекарственных средств с заданными свойствами является декстразид – конъюгат полиальдегиддекстрана (ПАД) с гидразином изоникотиновой кислоты. Цель работы заключалась в определении параметров острой токсичности, среднетереносимой ( $LD_{10}$ ,  $LD_{16}$ ), среднесмертельной ( $LD_{50}$ ) и летальной ( $LD_{84}$ ) доз декстразида при одно-

кратном внутрибрюшинном введении мышами и при однократном внутривенном введении кроликам.

В экспериментах *in vivo* использовали беспородных мышей и кроликов линии Шиншилла. В экспериментах *in vitro* использовали клеточную культуру НераRG, полученную из дифференцированной опухоли печени.

В исследованиях участвовали 20 групп животных (исследуемые и контрольная группы). Критериями состояния животных были масса и температура тела, двигательная активность. Погибших животных вскрывали для оценки микроскопической картины органов.

При исследовании острой токсичности на культурах клеток, через сутки после пассирования проводилась экспозиция с растворами, содержащими от 0,005 до 5 мг/мл декстразида. Исследование жизнеспособности проводилось с помощью МТТ-теста через 36 и 72 часа после начала экспозиции клеток с декстразидом.

Дозовую зависимость исследовали из расчёта на массу чистого действующего вещества гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК). Мыши (доза, мг/кг): ЛД<sub>10</sub> = 103.1, ЛД<sub>16</sub> = 123.3, ЛД<sub>50</sub> = 195.0 (144.3 – 245.7), ЛД<sub>84</sub> = 266.6, ЛД<sub>100</sub> = 286.8. Кролики (доза, мг/кг): ЛД<sub>10</sub> = 109.3, ЛД<sub>16</sub> = 124.9, ЛД<sub>50</sub> = 180.2 (155.5 – 204.9), ЛД<sub>84</sub> = 235.5, ЛД<sub>100</sub> = 263.2. Исходя из данных о количестве павших/выживших животных был проведен пробит-анализ и определены основные параметры острой токсичности по методу Прозоровского.

Клетки линии НераRG демонстрируют линейное изменение кривой зависимости жизнеспособности клеток от дозы в диапазоне концентраций 10–157мкг/мл. При этом степень ингибирования (InhibitoryConcentration) составила IC 20=5мкг/мл, IC 30=20 мкг/мл, IC 72=80 мкг/мл. Через 72 часа экспозиции происходит смещение кривой влево, что объясняется ростом ингибирования жизнеспособности клеток при тех же концентрациях. Значения ингибирующих концентраций таковы: IC 10 = 10 мкг/мл, IC 35 = 20 мкг/мл, IC 70 = 40 мкг/мл, IC 90 = 80мкг/мл.

Проведенные исследования показали, что острая токсичность декстразида по параметрам среднесмертельных доз, определенных на мышах и кроликах, при однократном внутривенном и внутрибрюшинном способах введения декстразида немного ниже, чем у стандартного препарата изониазид, и относится к одному классу токсичности. Исследование токсичности декстразида на культурах клеток, так же как и на животных, показывает низкотоксичный эффект препарата.

# **ЭФФЕКТЫ АНЕСТЕТИКОВ НА УРОВЕНЬ КЛЮЧЕВЫХ МЕТАБОЛИТОВ В ГИППОКАМПЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ КРЫС**

*Меньшанов П.Н., Акулов А.Е., Дыгало Н.Н.*

*Институт цитологии и генетики СО РАН,*

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Ингаляционный галогенированный анестетик изофлуран и его аналоги способны существенно увеличивать уровень лактата в головном мозге взрослых животных (Boretius et al., 2013). Нейроны очень чувствительны к изменениям pH (Ruusuvaori et al., 2010), поэтому индуцируемое изофлураном увеличение уровня лактата и кислотности межклеточной среды может объяснить появление нейротоксических эффектов, наблюдаемых в мозге после длительного изофлуранового наркоза. Однако приводит ли подобное воздействие как ингаляционными, так и неингаляционными анестетиками к потенциально опасным метаболическим изменениям в незрелом мозге, остается неясным.

В работе исследовали эффекты ингаляционного анестетика изофлурана и неингаляционных анестетиков пентобарбитала и уретана на уровень ключевых метаболитов в гиппокампе трехдневных крысят линии Вистар методом <sup>1</sup>H магнитно-резонансной спектроскопии на МРТ-томографе «Bruker BioSpec 117/16USR» (11.7 Тесла). Исследовали уровни аланина, аспартата, ГАМК, глутамата, креатина и фосфокреатина, лактата, таурина, N-ацетиласпартата. Для выявления базального уровня ключевых метаболитов в полном соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава СССР № 755 от 12 августа 1977 г.) и Директивой Европарламента 2010/63/EU также был разработан метод неинвазивной прижизненной фиксации, позволяющий регистрировать спектр ключевых метаболитов без применения общих анестетиков.

Показано, что однократное введение уретана дозозависимо увеличивало уровень лактата в гиппокампе трехдневных крысят на протяжении всего времени действия анестетика. Аналогичное увеличение уровня лактата было выявлено и после введения пентобарбитала. Однако в отличие от взрослых животных, полуторачасовая изофлурановая анестезия не влияла на уровень этого ключевого метаболита в гиппокампе неонатальных крысят.

Полученные данные подтверждают возможность применения непродолжительного изофлуранового, но не уретанового и пентобарбиталового,

наркоза для прижизненного определения уровня ключевых метаболитов в головном мозге неонатальных крыс методом <sup>1</sup>H магнитно-резонансной спектроскопии. Результаты работы также свидетельствуют о существенных отличиях действия как ингаляционных, так и неингаляционных анестетиков в формирующемся и взрослом головном мозге.

**Работа поддержана грантами РФФИ №14-04-00219а, №15-34-20574мол\_а\_вед, МК-1207.2014.4.**

## **ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ БЕЛКОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ЖИРОВОЙ ОБМЕН У МЫШЕЙ С МУТАЦИЕЙ «YELLOW» В ЛОКУСЕ AGOUTI**

**<sup>2</sup>Мирсанова Ю.В., <sup>1</sup>Казанцева А.Ю., <sup>1,2</sup>Бажан Н.М.**

**<sup>1</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН,**

**<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия**

На сегодняшний день резко увеличилась доля людей, страдающих ожирением. Факторы, обуславливающие развитие ожирения, бывают средовыми и генетическими (Faith, Kral, 2006). Среди генетических форм ожирения в популяции человека наиболее часто встречается меланокортиновое (МК) ожирение, вызванное мутациями, снижающими активность МК системы (Waalén, 2014; Silva *et al.*, 2014). Нормальная физиологическая активность МК рецепторов способствует снижению потребления пищи и усилению расхода энергии (Brito *et al.*, 2007). Одной из моделей, имитирующих развития МК ожирения, являются мыши с мутацией «yellow» в локусе *Agouti* (*A<sup>y</sup>* мыши), которые характеризуются сниженной активностью МК рецепторов и гиперфагией (Wolff *et al.*, 1999). Показано, что фармакологическая блокада центральных МК рецепторов стимулирует липогенез и усиливает экспрессию генов ключевых ферментов синтеза жирных кислот в белом жире (Jones *et al.*, 1996). Поэтому можно предположить, что генетическое снижение активности МК рецепторов у *A<sup>y</sup>* мышей влияет на отдельные звенья жирового обмена (белую жировую ткань, бурую жировую ткань и скелетную мускулатуру) еще до развития ожирения. Целью данной работы является изучение влияния мутации *A<sup>y</sup>* до развития ожирения на общие показатели жирового обмена и экспрессию некоторых генов ключевых белков, участвующих в его регуляции.



Исследовали мышей линии C57BL/6J, несущих мутацию  $A^y$  ( $A^y/a$  мыши), и мышей стандартного генотипа данной линии ( $a/a$  мыши, контроль). До развития ожирения у  $A^y/a$  мышей исследовали 2 возрастные группы: 10 и 15 недель. Методом Real-Time PCR измеряли относительную экспрессию генов белков, контролирующих окисление свободных жирных кислот (СЖК) в мышцах (uncoupling protein 3, UCP3; carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1; glucose transporter type 4, Glut4) (Talbot et al., 2004; Kim et al., 2007), запасаение триглицеридов (ТГ) в белом жире (hormone-sensitive lipase, HSL; lipoprotein lipase, LPL) (Carmen, Victor, 2006; Lass *et al.*, 2011) и расход энергии в буром жире (uncoupling protein 1, UCP1) (Cannon, Nedergaard, 2004).

Концентрации в крови ТГ и СЖК не изменялись с возрастом и были одинаковыми у мышей обоих генотипов. В возрасте 10 недель  $A^y/a$  мыши не отличались от контрольных  $a/a$  мышей по всем исследованным параметрам. С возрастом только у  $a/a$  мышей повышался уровень мРНК Glut4 и HSL в белом жире и UCP3 и CPT1 в мышцах. В возрасте 15 недель у  $A^y/a$  мышей уровень мРНК UCP3 и CPT1 в мышцах был ниже, чем у контрольных. Таким образом, мутация  $A^y$  влияла на молекулярные показатели жирового обмена еще до развития ожирения. Это выражалось в том, что мутация  $A^y$  нарушала возрастную динамику, в ходе которой у контрольных мышей, параллельно с повышением веса тела повышался уровень мРНК генов белков – маркеров интенсивности окисления СЖК в мышцах и мобилизации ТГ в белом жире. Сниженный уровень мРНК генов белков, ответственных за окисление СЖК в скелетной мускулатуре, позволяет предполагать, что у  $A^y/a$  мышей снижено окисление СЖК еще до развития ожирения, что может способствовать развитию гиперлипидемии и диабета 2 типа.

**Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14–04–00669 и бюджетного проекта № VI.53.2.3.**

# ТРАНССИСТЕМНАЯ ПОЛИМОРБИДНОСТЬ КАК ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПЕНСАТОРНО- ПРИСПОСОБИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА

<sup>1,2</sup> Митрофанов И.М., <sup>1</sup> Николаев Ю.А., <sup>1</sup> Поляков В.Я.;

<sup>1</sup> Севостьянова Е.В.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия

В 70-е годы XX века А. Feinstein (1970) ввел в научно-клиническую терминологию понятие «коморбидность» (comorbidity). Этот термин он характеризовал как наличие дополнительной клинической картины заболевания, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и отличается от него. В настоящее время используют два понятия – «коморбидность» и «полиморбидность»: первое как наличие одновременно нескольких заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом, а второе – как наличие множественных заболеваний, возможно не связанных между собой (Лазебник Л.Б., 2005; Лазебник Л.Б., 2007). В нашей работе был использован термин «полиморбидность» для оценки наличия у пациентов разных заболеваний.

Эпидемиологические исследования показали, что более трети населения имеют более одного заболевания (Schellevis F.G., van der Velden J., van de Lisdonk E. et al., 1993); при этом необходимо учитывать наличие двух и более независимых заболеваний, возникающих в течение жизни (Белялов Ф.И., 2011). Коморбидность, как наличие более чем одного расстройства у человека в определенный период жизни, это модель, ориентированная на дескриптивные диагностические классы; существует также модель коморбидности, рассматривающая относительный риск у человека с одним заболеванием (расстройством) приобрести другое расстройство (Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughead E.E., 2008).

Однако полиморбидность, как характеристика сочетания нескольких нозологических форм, не является показателем, достаточно устойчивым и однозначным, поскольку разные заболевания по-разному влияют на состояние организма. Именно этим и вызвана разработка разных оценочных шкал (CIRS, Индекс коморбидности Charlson, Kaplan-Feinstein, ICED, GIC, FCI, Индекс TIBI), которые, однако, учитывают далеко не все болезни и предназначены часто для решения локальных задач. Так Индекс Kaplan-Feinstein был создан на основе изучения воздействия сопутствующих заболеваний

на 5-летнюю выживаемость больных сахарным диабетом 2 типа, а индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Disease)– был разработан S. Greenfield для оценки коморбидности больных злокачественными новообразованиями.

Учитывая вышесказанное, мы считаем, что необходим более универсальный показатель полиморбидности, более однозначно и устойчиво характеризующий уровень определяющий процессы патологического сосуществования различных заболеваний у одного больного. Поэтому нами предложен показатель транссистемной полиморбидности, который соответствует количеству классов МКБ-10, заболевания из которых отмечаются у одного больного.

Использование этого показателя показало, что данная характеристика является более устойчивой по сравнению с индексом полиморбидности (Белялов Ф.И., 2010), но, в тоже время достаточно чувствительно отражает все клинические, клинико-биохимические и функциональные особенности полиморбидности у всех больных терапевтического профиля. А его простота и естественность позволяют использовать данный показатель при решении широкого круга как научно-медицинских, так и клинических задач на современном этапе развития медицины.

## **МЕЖЛИНЕЙНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В УЛЬТРАСТРУКТУРЕ КЛЕТОК КУПФЕРА У НОВОРОЖДЕННЫХ МЫШЕЙ**

*Мозолева С.П., Позднякова С.В., Надеев А.П.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Известно, что клетки Купфера являются резидентными макрофагами печени и играют большую роль в ее функционировании. В печени крыс самые ранние макрофаги с положительной реакцией на эндогенную пероксидазу в зоне шероховатого эндоплазматического ретикулума (ШЭР) и перинуклеарных цистерн выявляли на 11-е сутки, а P.W. Bankston, R.M. Pino (1980) – на 13 сутки эмбрионального развития по наличию фагосом и поглощенных эритроцитов, то есть к моменту инициации у них печеночного гемопоэза. К 17 суткам количество этих кле-

ток существенно нарастало (Маянский Д.Н., 1983; Lee W. et al., 1999). Морфофункциональное состояние органов и тканей, их ответная реакция на воздействие повреждающих факторов являются генетически детерминированными. Мыши линий СВА и С57В1/6 являются оппозитными по целому ряду биологических параметров их органов и регуляторных систем. Так, в работах по изучению реакции на острый стресс у мышей СВА и С57В1/6 были выявлены выраженные межлинейные различия: в период восстановления, через 2 часа после воздействия стресс-фактора, наблюдали максимальные различия между мышами исследуемых линий по концентрации 11-ОКС в крови. У мышей линии С57В1/6 достоверно увеличивалась скорость метаболизма кортикостерона и тестостерона печенью, у мышей линии СВА она не возрастала (Шкурупий В. А., Гизатулин З. Я. И. др., 1980). Темпы пролиферации в печени после операции частичной гепатэктомии у мышей линии С57В1/6 были более низкими, чем у СВА (Лиознер Л. Д., Бабаева А. Г. И. др., 1975). Показаны межлинейные различия у мышей линии СВА и С57В1/6 в строении почек (Шкурупий В.А. и др., 2011), иммунных органов (Потапова О.В. и др., 2011), головного мозга (Гусева Е.В. и др., 2011). Межлинейные особенности ультраструктур клеток Купфера выявлены у 2-х-месячных мышей линии СВА и С57В1/6 (Шкурупий В.А., 1989).

Целью исследования было изучение ультраструктурных особенностей клеток Купфера в печени новорожденных мышей двух оппозитных линий – СВА и С57В1/6. Работа выполнена на новорожденных мышатах линии СВА и С57В1/6. Забор печени производили в 1 сутки после рождения мышат. На электроннограммах клеток Купфера подсчитывали объемную плотность (Vv), поверхностную (Sv) и численную (Nai) плотность ультраструктур клеток Купфера: цитоплазмы, митохондрий, первичных и вторичных лизосом, ШЭР.

У новорожденных мышей выявлены межлинейные различия в численной, объемной и поверхностной плотностях митохондрий. Их величины были большими у мышей линии СВА в 1,7; 1,6; и 1,5 раз соответственно в сравнении с аналогичными показателями у мышей линии С57В1/6. Количество первичных лизосом было большим у мышей линии С57В1/6 в 2,75 раз в сравнении с таковым у мышей линии СВА, однако межлинейных различий по вторичным лизосомам выявлено не было. У мышей линии СВА объемная и поверхностная плотности ШЭР были большими в сравнении с аналогичными показателями у мышей линии С57В1/6 на 18% и в 1,7 раз соответственно.

Таким образом, морфометрическое изучение ультраструктур клеток Купфера у новорожденных мышей разных линий показало, что выявленные различия генетически детерминированы.

## **ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА**

*Момот Т.В.*

*Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета,  
Владивосток, Россия*

В настоящее время доказана роль стресса как этиологического фактора ишемических заболеваний сердца, гипертонической болезни, атеросклероза и др., ограничивающих срок жизни. Стресс-реакция обуславливает выброс катехоламинов надпочечниками, инактивация которых в системе цитохрома Р-450 сопровождается генерацией супероксид-анионов и формированием оксидативного стресса. Однако биохимические механизмы стресс-реакции до сих пор остаются до конца не изученными. Эксперимент проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, содержащихся на стандартном рационе питания. Экспериментальную модель острого стресса воспроизводили путем вертикальной фиксации крыс за дорзальную шейную складку на 22 часа. Мембрана эритроцита – биологическая модель для изучения стрессовых нарушений в структуре мембран органов и тканей. Изучение размерных характеристик эритроцитов показало, что при стрессе происходит увеличение среднего диаметра эритроцитов (СДЭ) на 23%. Также увеличился средний объем эритроцитов (СОЭр) до  $102,4 \pm 2,43$  мкм<sup>3</sup> (в контроле  $54,42 \pm 1,93$  мкм<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ), что определяет развитие макроцитоза. При этом, начало и завершение гемолиза эритроцитов происходило раньше, чем у контрольных крыс (начало при концентрации NaCl  $0,50 \pm 0,02\%$ , а завершение – при  $0,45 \pm 0,02\%$ ). В контроле начало гемолиза происходило при  $0,45 \pm 0,01\%$ , а завершение при  $0,35 \pm 0,01\%$  NaCl. При стрессе в эритроцитах отмечалось повышение активности супероксиддисмутазы и снижение количества восстановленного глутатиона. При этом в мембране эритроцитов отмечалось снижение количества общих фосфолипидов на 20% и увеличение уровня холестерина на 29% по сравнению с контролем. В связи с этим увеличился коэффициент ХС/ФЛ до  $0,58 \pm 0,02$  (в

контроле  $0,37 \pm 0,02$ ), который свидетельствует о повышении жесткости мембран и снижении их лабильности. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах при стрессе возросла на 45%, при этом величина восстановленного глутатиона снизилась на 35%. Тот факт, что величина малонового диальдегида в эритроцитах крыс при стрессе была на 33% выше, чем таковая в контроле, свидетельствует об активации перекисного окисления липидов. Стресс сопровождался изменениями в фосфолипидном спектре мембран эритроцитов. Так, на 16%, относительно контроля, увеличивалось содержание лизофосфатидилхолина и на 19% лизофосфатидилэтаноламина. Это определяет активацию фосфолипазы A2. Одновременно наблюдалось достоверное снижение на 10% в содержании основного структурного компонента мембран – фосфатидилхолина. Следует отметить увеличение уровня сфингомиелина на 26%, что является защитной реакцией организма на повышение проницаемости мембран. Обращает на себя внимание снижение количества фосфатидилсерина на 20% при одновременном увеличении фосфатидилинозита на 13% и фосфатидной кислоты на 8%, что также подтверждает активацию фосфолипаз при стрессе. Уменьшение количества этих метаболически активных фракций фосфолипидов обуславливает нарушение активности мембраносвязанных ферментов. Полученные изменения биохимических параметров эритроцитов при стрессе определяют нарушения в большом цикле метаболических реакций, которые меняют структурную организацию мембран, конформацию мембраносвязанных ферментов и антиоксидантный статус организма.

## **ОСОБЕННОСТИ ХОДЬБЫ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПАДЕНИЙ**

*Мороз Т.П., Дерябина И.Н., Демин А.В.*

*Северный (Арктический) федеральный университет  
имени М.В. Ломоносова, Архангельск, Россия*

Исследования биомеханики походки у людей пожилого возраста приобретает всё большее практическое применение в геронтологии и гериатрии, поскольку позволяет прогнозировать степень ухудшения их мобильности и риск падений. Оценка особенностей ходьбы у пожилых лиц дает возможность предвидеть медико-социальные потребности. Одним из факторов увеличения риска падений является повышение уровня тревожности, оцен-

ка которого в современных исследованиях эмоциональной сферы является наиболее актуальной проблемой. Целью исследования явилось изучение особенностей ходьбы и уровня тревожности у женщин пожилого возраста с синдромом падений.

В исследовании приняли участие 104 женщины 65–74 лет. В результате опроса на наличие падений в течение года данная выборка была разделена на две группы по 52 человека. Группу исследования (ГИ) составили женщины с синдромом падений, которые испытали 2 и более падений в течение года. В группу сравнения (ГС) вошли женщины, не испытывавшие ни одного падения за тот же период. Уровень тревожности определяли по тесту «Исследование тревожности» Ч.Д. Спилбергера-Ханина. Для уточнения структуры личностной тревожности (ЛТ) у женщин с синдромом падений использовался интегративный тест тревожности. Для исследования особенностей ходьбы, а именно количественной оценки времени поворота и отклонения при повороте использовался тест «Шаг/быстрый поворот» компьютерного стабилметрического комплекса «Balance Manager».

Обнаружено, что у женщин ГИ время поворота влево и вправо в тесте шаг/быстрый поворот значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем у женщин ГС. Увеличение времени поворота на  $180^\circ$  у женщин с синдромом падений может свидетельствовать о снижении скорости адаптации к сложным двигательным актам, наличии элементов брадикинезии или патологии опорно-двигательного аппарата. В параметрах отклонения поворота вправо и влево предложенного теста так же наблюдаются статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), что может быть обусловлено снижением координационных способностей у женщин с синдромом падений. Т.о., результаты женщин ГИ достоверно выше, в сравнении с результатами женщин ГС, что может говорить о вестибулопатии и дисфункции опорно-двигательного аппарата.

Исследование уровня тревожности с помощью методики Спилбергера выявило статистически значимые высокие уровни ЛТ у ГИ по сравнению с ГС ( $49,1 \pm 7,5$  балла и  $44,5 \pm 7,2$  баллов соответственно,  $p = 0,002$ ). Повышение ЛТ в основном обусловлено наличием эмоционального дискомфорта и астенического компонента тревожности у 32% и 50% исследуемых соответственно. За счет фобического компонента ЛТ повысилась у 18% человек, за счет тревожной оценки перспектив – у 14%. Повышенный уровень ЛТ вследствие преобладания эмоционального дискомфорта свидетельствует о наличии эмоциональных расстройств, неудовлетворенности жизненной ситуацией, эмоциональной напряженности. Увеличение ЛТ за счет астенического компонента свидетельствует о преобладании в структуре тревож-

ности усталости, расстройств сна, вялости, пассивности и быстрой утомляемости.

Таким образом, нами выявлено, что женщины с синдромом падений имеют статистически значимо более высокий уровень ЛТ и более низкую скорость адаптации к сложным двигательным актам.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ДЕКСТРАЗИДА

<sup>1</sup>Морозова Е.А., <sup>1</sup>Толстикова Т.Г., <sup>2</sup>Старостенко А.А., <sup>2</sup>Быстрова Т.Н.

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
СО РАН,

<sup>2</sup>НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия

Способность окисленных декстранов (ОД) связывать многие лекарственные препараты, содержащие первичные аминогруппы, используется для получения комплексов, обладающих улучшенными фармакологическими характеристиками и сниженной токсичностью, в которых лекарственный препарат приобретает способность к направленному и селективному захвату фагоцитирующими клетками, которые, как известно, составляют основу клеточного иммунитета человека. Помимо этого ОД обладает самостоятельной способностью активировать иммунитет, особенно его клеточное звено, за счет активации процесса фагоцитоза. Такое фармакологическое свойство ОД очень ценно, так как большинство лекарственных препаратов снижают иммунитет, что в свою очередь может способствовать прогрессированию многих заболеваний. Например, такая ситуация наблюдается при лечении туберкулеза, в патогенезе которого внутриклеточная локализация возбудителя заболевания является ключевым патогенетическим звеном.

Объектом исследований являлась противотуберкулезная фармацевтическая композиция на основе конъюгата гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) и ОД – «Декстразид». Целью исследования являлось определение токсического действия декстразида при его многократном введении животным, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма, а также установление возможности обратимости вызываемых повреждений.

Исследования были проведены на самцах и самках крыс Wistar. Опытные животные получали раствор Декстразида в дозе 30 мг/кг и 90 мг/кг (по ГИНК), контрольные животные получали физраствор (по 0,09 мл/



100 г массы тела крысы), группа сравнения получала раствор изониазида в эквивалентной по ГИНК дозе 90 мг/кг. Все растворы вводили два раза в неделю внутривентрально, в течение 6 месяцев (всего 48 введений). После 24-х введений, 48-ми введений, а также после двух недель восстановления у животных исследовали двигательную-исследовательскую реакцию, проводили оценку влияния исследуемого вещества на гематологические и биохимические показатели крови, проводили анализ мочи, снимали ЭКГ, измеряли АД, а также проводили изучение макро- и микроскопического состояния внутренних органов.

Было установлено, что длительное парентеральное введение Декстразида и Изониазида (до 6 месяцев) в дозах 30 и 90 мг/кг (по ГИНК) в интермиттирующем режиме (2 раза в неделю, курс 48 введений) не дает существенных и значимых с токсикологической точки зрения различий в физиологических показателях у животных этих групп. Однако при использовании Декстразида отчетливо проявляется гепатопротекторное действие ОД, о чем свидетельствуют данные морфометрии при гистологическом исследовании печени крыс (снижение количества некрозов в сравнении с группой животных, получавших Изониазид), при этом ОД в составе Декстразида не только профилактирует повреждение паренхимы печени, но и стимулирует репаративные процессы. Данные гистологических исследований коррелируют с данными биохимического исследования крови (пониженный уровень активности трансаминаз в группах животных, получавших Декстразид). В результате достоверно подтверждено, что Декстразид, в сравнении с Изониазидом, обладает значительно меньшей гепатотоксичностью.

## **ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИХОРАДКЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЛИМФОЦИРКУЛЯЦИИ ХАРАКТЕРИЗУЮТ КАК ПРОЦЕСС АДАПТИВНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ, ТАК И ПОВРЕЖДЕНИЯ**

*Мухомудина Ф.И.*

*Медицинский университет, Казань, Россия*

Исследованиями установлено, что адаптивная перестройка процессов микролимфоциркуляции при лихорадке выражается в увеличении числа сокращающихся лимфатических микрососудов (ЛМС) и клапанов, возраста-

нии их фазной сократительной активности (Ф.И. Мухутдинова и др., 2011). Однако до настоящего времени остается предметом домыслов мера участия лимфатической системы при длительной лихорадке.

Целью работы явилось исследование микролимфоциркуляции в ЛМ брыжейки тонкой кишки крыс в условиях витальной микроскопии при продолжительной лихорадке.

Эксперименты выполнены на животных обоего пола массой 200–230 г. Лихорадку воспроизводили ежедневным однократным внутримышечным введением пирогенала в течение пяти и десяти дней в дозе 100 мкг/кг массы тела. Контрольным крысам вводили апиогенный раствор. На следующий после введения препарата день животных брали в острый опыт под общим обезболиванием (этаминал натрия внутримышечно в дозе 50 мг/кг массы тела). Эвтаназию животных осуществляли введением летальной дозы используемого наркотического вещества. Данные обработаны статистически.

После пятикратного введения пирогенала, наряду с количественными изменениями в деятельности компонентов лимфангиона ЛМ, частота вазомоций возросла почти в 2 ( $15,3 \pm 1,15$  в мин против  $8,1 \pm 1,03$  в мин), а створок клапанов – в 1,7 раза ( $9,8 \pm 1,17$  в мин по сравнению с  $5,7 \pm 0,76$  в мин). Имели место и качественные сдвиги: все большее число сокращений становилось асинхронным (интервалы между единичными сокращениями составляли до 3 с), амплитуда их была различной и возросла в 1,5 раза, по сравнению с контрольными животными. В тоже время, диаметр лимфангионов уменьшился на 27%. Появлялись групповые сокращения, за которыми следовали фазы покоя длительностью до 50–60 с. Некоторые вазомоции имели длительность до 12 с. В большинстве сосудов отмечалось ускорение лимфотока. Одновременно с этим в поле зрения попадались стазированные ЛМ. При десятикратном введении пирогенала частота сокращений миоцитов стенки и створок клапанов оставалась увеличенной. Однако нарастала асинхронность деятельности последних. Наблюдались периодические вазомоции – сокращения стенки постепенно прекращались и, наконец, возобновлялись вновь. Одновременно регистрировались нефункционирующие ЛМ, которые были окружены стазированными кровеносными микрососудами. Имели место множественные перилимфатические кровоизлияния и экстравазаты, что свидетельствует о повышении проницаемости сосудов. Динамика изменений диаметра ЛМ и амплитуды вазомоций была аналогичной пятидневной лихорадке.

Таким образом, продолжительная лихорадка сопровождается значительными изменениями в микролимфоциркуляции, характеризующими как процесс адаптивной перестройки, так и повреждения. Первый прояв-

ляется увеличением числа сокращающихся ЛМ и клапанов, что обеспечивает ускорение лимфотока. Биологическое значение активации функции лимфангиона мы усматриваем в коррекции гомеостаза жидкости интерстициальных пространств. Процесс повреждения проявляется развитием в ЛМ двух типов патологических реакций – спастических и паралитических.

## **АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ СТАТИЧЕСКОЙ И УМСТВЕННОЙ НАГРУЗКЕ У ПОДРОСТКОВ С ПРИЗНАКАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

*Мыльникова И.В., Ефимова Н.В.*

*Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований,  
Ангарск, Россия*

Вегетативной нервной системе (ВНС) принадлежит важная роль в поддержании постоянства внутренней среды, обеспечение психической и физической деятельности в меняющихся условиях окружающей экологической и социальной среды. Поэтому возникновение функциональных нарушений деятельности ВНС неблагоприятно отражается на деятельности различных внутренних органов и ведущих систем организма (Вейн А.М., 2003).

Целью работы было изучить показатели вариабельности сердечного ритма у подростков с признаками вегетативной дисфункции при выполнении функциональных проб. Обследованы 98 учащихся в возрасте  $15,1 \pm 0,1$  лет средних общеобразовательных учреждений Ангарска, относящихся к 1–2-й группам здоровья. Для выявления лиц с признаками вегетативной дисфункции (ВД) использован «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений» (Вейн А.М., 1998). Сформированы две группы: 1 группа – подростки без признаков ВД ( $n=24$  чел.); 2 группа – с признаками ВД ( $n=74$  чел.). Регистрацию кардиоритмов осуществляли с помощью аппарата «ВНСмикро-3» (ООО «Нейрософт», Иваново). Оценивали показатели спектрального анализа, кардиоинтервалографии и расчетные индексы Баевского Р.М. Состояние ВНС оценивали в покое (фоновая проба) и по результатам проведения проб: активной ортоклиностатической (АОП) и пробы с ментальной нагрузкой (ПМН). Оценка типа вегетативной регуля-

ции проведена согласно классификации Н.И.Шлык (2009). Исследование осуществлено с информированного согласия родителей учащихся.

Показатели ВСР у юношей и девушек не имели достоверных различий, поэтому результаты исследования интерпретировали без учета половой принадлежности. В результате распределения подростков по типам вегетативной регуляции (ВР) установлено, что у лиц 1 группы преобладает III тип ВР, другие типы ВР встречались реже. У подростков 2 группы преобладали лица с III, IV и I типами ВР. Поскольку принадлежность к III типу ВР определяет оптимальное состояние регуляторных систем организма, подростки 1 группы с III типом ВР выбраны за группу контроля.

Выявлены особенности реагирования ВНС подростков с ВД в ответ на различные виды нагрузок: при статической – увеличение показателя адекватности процессов регуляции, индексов централизации и активности подкорковых центров; при ментальной – значительное увеличение показателя общей мощности спектра (за счет всех составляющих спектра), уменьшение индексов централизации и активности подкорковых центров. У подростков с ВД определены показатели ВСР, свидетельствующие о функциональном напряжении организма и повышенном риске внезапной смерти.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что статическая нагрузка, в отличие от ментальной, сопровождается выраженным функциональным напряжением, которое заключается в увеличении влияния центральных механизмов регуляции сердечного ритма и дестабилизации деятельности отделов ВНС.

## **ЭКСПРЕССИЯ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА, ЭПШТЕЙНА- БАРР И ЦИТОМЕГАЛИИ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В СОЧЕТАНИИ С ВОСПАЛЕНИЕМ**

<sup>1</sup> *Надеев А.П., <sup>1</sup> Телятникова Н.В., <sup>1</sup> Травин М.А., <sup>2</sup> Дробинская А.Н.,  
<sup>1</sup> Жукова В.А., <sup>2</sup> Пасман Н.М., <sup>1</sup> Липина Е.В.*

<sup>1</sup> *Новосибирский государственный медицинский университет,*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Известно, что беременность сама по себе является фактором риска развития тромбозов, особенно при наличии у беременной патологии системы

гемостаза, в частности, наследственной тромбофилии. Последняя составляет 40–80% в структуре причин патологии беременности (Трифонов Е.А., и др., 2012), в числе которой хроническая плацентарная недостаточность (Дробинская А.Н. и др., 2014). Воспалительные изменения в плаценте способствуют прогрессированию тромбофилии (Жукова В.А., и др., 2012). Внутриутробная вирусная инфекция, возбудителями которой являются вирусы простого герпеса, цитомегаловирус и другие инфекции, составляющие TORCH-комплекс, чаще всего приводят к развитию патологии плаценты, так как инфекционные агенты легко проникают через плацентарный барьер, особенно в III триместре (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002), индуцируя повреждение плаценты и приводя к формированию хронической плацентарной недостаточности, а, как следствие, к гипоксии и инфицированию плода (Надеев А.П., Шкурупий В.А., Маринкин И.О., 2014). Кроме того, вирусная инфекция в зависимости от срока инфицирования плода может привести к спонтанному аборту (Потапов В.П., Пекарев О.Г., Надеев А.П., 2013), задержке внутриутробного развития плода, врожденным порокам развития.

Цель исследования: изучить экспрессию вирусов герпеса 1 и 2 типов (HHV-1 и HHV-2), вируса Эпштейна-Барр (HHV-4) и цитомегаловируса (ЦМВ) в структурах плаценты при наследственной тромбофилии в сочетании с воспалением.

Материалы и методы. Исследовали 12 плацент женщин с наследственной тромбофилией и воспалением в плаценте. Воспаление носило характер продуктивного с поражением базальной пластины, стромы ворсин. Гистологические препараты окрашивали иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к HHV-1, HHV-2, HHV-4, ЦМВ. Оценивали экспрессию вирусов в клетках плаценты: подсчитывали объемную плотность (Vv) позитивно окрашенных децидуальных клеток, структурных элементов опорных ворсин (эндотелия, стромальных клеток, синцитиотрофобласта) и терминальных ворсин (эндотелия, стромальных клеток).

Результаты исследования. При оценке экспрессии вирусов в плаценте женщин 1-й группы маркеры HHV-1 и HHV-4 не выявили. Для HHV-2 и ЦМВ показатели составили: на децидуальных клетках экспрессия HHV-2 –  $77,63 \pm 2,82\%$ , ЦМВ –  $60,59 \pm 2,85\%$ , на синцитиотрофобласте опорных ворсин HHV-2 –  $87,14 \pm 2,67\%$ , ЦМВ –  $66,92 \pm 2,95\%$ , на эндотелии сосудов опорных ворсин HHV-2 –  $22,91 \pm 4,91\%$ , ЦМВ –  $13,37 \pm 2,78\%$ , в стромальных клетках опорных ворсин HHV-2  $3,31 \pm 0,94\%$ , ЦМВ  $21,87\% \pm 1,37\%$ , на эндотелии сосудов терминальных ворсин HHV-2 –  $1,67\% \pm 0,95\%$ ,

ЦМВ –  $3,75 \pm 2,14\%$ ; стромальных клетках терминальных ворсин HHV-2 –  $0,88 \pm 0,51\%$ , ЦМВ –  $7,59 \pm 1,17\%$ .

Закключение. При наследственной тромбофилии в плаценте отмечали экспрессию HHV-2 и ЦМВ в децидуальных клетках, синцитиотрофобласте и стромальных клетках, а также эндотелиоцитов сосудов опорных и терминальных ворсин, однако выраженность экспрессии указанных вирусов была значительно меньшей в структурах плацентарного барьера, что свидетельствовало о защитной функции плаценты по отношению к плоду.

## **ВЛИЯНИЕ НАСТОЙКИ КОЛЮРИИ ГРАВИЛАТОВИДНОЙ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕПТИКОПИЕМИИ**

*Неделькина Н.П., Дутова С.В., Чумаков В.Ю.*

*Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Абакан,  
Россия*

Проявляемый в последнее время интерес к растительным лекарственным препаратам, обладающим противовоспалительным действием, обусловлен их влиянием на многие симптомы заболевания, способностью облегчать компенсацию расstroенных функций больного организма (Бурцева, 2014). Обязательным этапом доклинического исследования эффективности нового лекарственного средства является оценка его антимикробного действия на моделях экспериментальных инфекций (Хабриев, 2005). Целью данной работы было выявление закономерностей воздействия исследуемого фитопрепарата на течение патологического процесса. Эксперимент проведен на базе вивария Медико-психолого-социального института на белых аутбредных мышах обоего пола массой 18–20 граммов в возрасте двух месяцев с соблюдением международных норм и правил. Разделение животных на группы следующее: Ф – клинически здоровые интактные животные; КП – животные, получавшие исследуемый препарат в течение 5 дней до заражения; КЛ – получавшие исследуемый препарат в течение 5 дней, начиная со дня заражения; К – контрольная группа, заражённые животные, получавшие эквивалентное количество растворителя. Септикопиемия моделировалась однократным внутрибрюшинным введением суточной культуры *St. aureus* штамм Р 209 в количестве равном  $\frac{1}{2}$  от экспериментально установленной  $LD_{50}$ . На второй день эксперимента отмечена гибель 25 % животных контрольной группы. Инкубационный период

заболевания – 1–2 сутки исследования, животные всех групп активны, аппетит сохранён, шерсть гладкая, блестящая, видимые слизистые оболочки розового цвета, блестящие. На 3–4 сутки эксперимента – продромальный период, появляются признаки лихорадки, проявляющиеся повышением жажды, снижением двигательной активности части животных контрольной группы. В период основных проявлений болезни на 5–10 сутки эксперимента у 100 % животных группы К, у животных группы КЛ в 70 % и лишь у 65 % животных группы КП отмечены явные признаки лихорадки: снижение двигательной активности, животные находятся по углам клетки группами, шерсть взъерошенная, влажная, видимые слизистые бледно-розового цвета, аппетит снижен, повышение потребления воды. Признаки начала периода выздоровления отмечены у животных групп КП и КЛ к 12-м суткам наблюдения: восстановилась двигательная активность, внешний вид шерстного покрова; уровень потребления корма и воды сравнялся с животными группы Ф. У животных группы К признаки периода выздоровления отмечены лишь к 15-м суткам эксперимента. К 20-м суткам наблюдения учитываемые нами параметры (внешний вид, двигательная активность, потребление корма и воды) всех животных групп К, КП и КЛ не отличались от таковых в группе Ф. Клинические проявления заболевания у животных, получавших лечебное введение исследуемого фитопрепарата, сопоставимы с показателями контрольной группы, но отмечено значительное сокращение периода выраженных проявлений болезни. Профилактическое введение способствовало не только сокращению периода заболевания, снижению количества заболевших животных, но и выраженному снижению интенсивности клинических проявлений заболевания.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что изучаемое в эксперименте соединение, извлеченное из эфиромасличного растения *Колюрия гравилатовидная* (сем. Розоцветные), сокращает период клинических проявлений заболевания и может быть рекомендовано для дальнейших исследований с позиций терапии воспалительных заболеваний бактериальной этиологии.

# **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

*Непомнящих Р.Д., Карпова А.А., Бакарев М.А., Непомнящих Л.М.*

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда остаются на первом месте в структуре смертности трудоспособного населения развитых стран, поэтому изучение основных факторов риска и механизмов развития этих заболеваний является важной медико-биологической задачей.

Целью исследования было провести сравнительный анализ основных факторов риска развития острого инфаркта миокарда и хронической ишемической болезни. Выполнено клинико-функциональное обследование 136 пациентов с клинически выраженным атеросклерозом коронарных артерий в возрасте от 31 до 91 лет (средний возраст –  $64,1 \pm 1,0$  лет). На основании анализа нозологического спектра, основу которого составляли острые и хронические формы ишемической болезни сердца, все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – острый инфаркт миокарда (ИМ) (59 больных в возрасте  $63,4 \pm 1,8$  лет); 2-я группа – хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС) (77 больных в возрасте  $64,6 \pm 1,1$  лет).

Анализ распределения наблюдений по полу показал, что среди пациентов 1-й и 2-й групп преобладали мужчины. Эта тенденция более выражена при ИМ – 80% в 1-й против 69% во 2-й группах. При анализе возрастного распределения 2/3 случаев (66%) в каждой из групп приходилось на возрастную интервал 50–70 лет, при этом среди пациентов с ИМ зарегистрирована относительно большая доля наблюдений моложе 50 лет (14% против 3% в случаях с ХИБС), а во 2-й группе – некоторое увеличение доли пациентов старшей возрастной группы (31% наблюдений против 20% при ИМ). У пациентов с ИМ достоверно чаще отмечалась отягощенность семейного сердечно-сосудистого анамнеза (54% случаев против 31% во 2-й группе,  $p = 0,007$ ). Некоторые факторы риска имели отчетливую гендерную специфичность: ожирение и сахарный диабет 2-го типа в обеих группах достоверно чаще выявлялись у женщин и были особенно характерны для пациенток с ХИБС – 71% наблюдений с ожирением и 50% случаев с диабетом в сравнении с 36 и 25% наблюдений у мужчин ( $p = 0,004$  и  $0,027$  соответственно). Для мужчин характерным фактором риска было курение (68% в 1-й и 62% во 2-й группах). При отсутствии существенных различий между группами



ИМ и ХИБС, данный фактор был достоверно ассоциирован с некоторыми особенностями системного атеросклеротического процесса – он имел место в 80% случаев при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей и только в 35% – при его отсутствии ( $p = 0,0002$ ). Подобная ассоциация, только с обратным знаком, была характерна и для ожирения (20 и 60% случаев соответственно,  $p = 0,001$ ). При отсутствии значительных различий в частоте встречаемости артериальной гипертензии (АГ) в 1-й и 2-й группах (88 и 95% соответственно), ХИБС у пациентов 2-й группы, протекающая в большинстве случаев на фоне генерализованного атеросклероза, достоверно чаще ассоциирована с более тяжелым течением АГ: гипертоническая болезнь 3 ст. отмечена в 82% случаев 2-й группы и в 32% наблюдений 1-й группы ( $p = 0,000003$ ). Такие различия были связаны с существенно более высокой частотой АГ 3 ст. у мужчин 2-й группы (78%) по сравнению с аналогичным показателем 1-й группы (28%),  $p = 0,00002$ .

Таким образом, развитие инфаркта миокарда ассоциировано с большей отягощенностью семейного сердечно-сосудистого анамнеза (54%) и мужским полом, в то время как хроническая ишемическая болезнь сердца ассоциирована с большей частотой избыточной массы тела (84%), сахарного диабета 2-го типа (32%), тяжелым течением артериальной гипертензии (82%), старшим возрастом и женским полом.

## **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ ФИБРОЗА И ЦИРРОЗА**

*Непомнящих Г.И., Капустина В.И., Непомнящих Д.Л.,  
Виноградова Е.В.*

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

В последние годы появились факты, свидетельствующие о тесном характере взаимоотношений жизненного цикла вирусов гепатита В и С и липидного метаболизма клеток печени хозяина. Эта ассоциация становится все более очевидной как на уровне клинических симптомов, так и на уровне молекулярных механизмов, лежащих в основе морфогенеза и механизмов инфицирования. Целью исследования было изучить структурно-функци-

ональные особенности звездчатых клеток печени в динамике фиброзных изменений при хронической HCV-и HCV+HBV-инфекции.

Анализировано 104 клинических наблюдения при верифицированных вирусных поражениях, обусловленных персистенцией РНК-и ДНК-вирусов гепатита С и В на различных стадиях фиброза и цирроза печени, из них 59 случаев с гепатитом С и 45 – с микст-инфекцией С+В. Проведено исследование парафиновых, полутонких и ультратонких срезов. Липидосодержащие звездчатые клетки лучше всего визуализируются на полутонких срезах, фиброгенные звездчатые клетки на ультратонких срезах, либо с помощью иммуногистохимии.

При минимальных фиброзных изменениях печени обнаруживалось, как правило, достаточно большое количество звездчатых клеток, которые хорошо дифференцировались в пространствах Диссе по наличию в цитоплазме крупных липидных капель. Превращение звездчатых клеток из «покоящихся», содержащих ретиноиды, в фиброгенные, сопровождалось постепенным уменьшением числа липидных капель. На начальных стадиях фиброза (0, I) популяция звездчатых клеток печени отличалась выраженным полиморфизмом – резко варьировали размеры, форма, количество липидных капель и их тинкториальные свойства. Особенности ультраструктуры звездчатых клеток печени связаны с гетерогенностью электронной плотности липидных капель не только в пределах одной клетки, но и между разными липоцитами. Среди ультраструктурных особенностей липидосодержащих звездчатых клеток, наряду с присутствием липидных капель, отмечалось малое количество цитоплазматического матрикса, бедного мембранными органеллами и митохондриями. На стадиях фиброза II и III ультраструктура большинства звездчатых клеток приобретала смешанный или переходный фенотип – одновременное присутствие морфологических признаков и липидосодержащей, и фибробластоподобной клетки. В таких липоцитах ядра имели глубокие инвагинации нуклеолеммы, более крупное ядрышко, увеличенный объем цитоплазмы, сохраняющей липидные капли. Одновременно резко возрастало количество митохондрий, свободных рибосом, полисом и канальцев гранулярной цитоплазматической сети. На стадии трансформации в цирроз печени происходило значительное уменьшение численной плотности липидосодержащих звездчатых клеток, свидетельствующее о фиброгенной трансформации. При сформированном циррозе в единичных случаях встречались участки печени с перисинусоидальными липидосодержащими звездчатыми клетками.

Таким образом, при прогрессировании фиброза печени уменьшается численная плотность липидосодержащих звездчатых клеток, при этом часть популяции сохраняет «покоящийся» фенотип для осуществления метаболической функции. «Миофибробластоподобные» звездчатые клетки в состоянии фиброгенной активации характеризуются следующими структурно-функциональными особенностями: уменьшением и последующим исчезновением липидных капель, гиперплазией гранулярной цитоплазматической сети и митохондрий, очаговой пролиферацией, иммуногистохимической экспрессией фибробластоподобной характеристикой, в том числе гладкомышечного  $\alpha$ -актина.

## **НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ МЕТОД КОРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

***Нефедова Ж.В., Афтанас Л.И., Ярош С.В.***

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия*

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти и инвалидизации в промышленно развитых странах мира (Преображенский Д.В. и соавт., 2002). Среди них одно из первых мест занимает артериальная гипертензия (АГ), которая в России приобрела характер эпидемии. В настоящее время зафиксировано «омоложение данной патологии» (Nemachandra A. et al., 2009). На современном этапе совершенствование методов индивидуально ориентированной терапии возможно с учетом психофизиологического статуса больного АГ. Важным дополнением к методам фармакотерапии АГ является использование современных технологий, которые позволяют снять тревогу, страх, ликвидировать симптомы депрессии (Труфакин В.А. с соавт., 2004; Hirota T. et al., 2001; Jin S.H. et al., 2002; Stevens L. et al., 2003).

Целью работы было изучить влияние немедикаментозного метода коррекции артериальной гипертензии у подростков с эссенциальной гипертензией (ЭГ) на показатели АД.

Всего под наблюдением находилось 50 больных с ЭГ в возрасте от 12 до 18 лет, в том числе 22 девочки и 28 мальчиков. Контрольную группу составили 30 практически здоровых подростков этого же возраста, имеющих нормальные показатели артериального давления (АД), отсутствие АГ у родственников первой линии родства. Диагностика и лечение АГ – на основе существующих методических рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России (Москва, 2012). Всем пациентам при поступлении и в ходе проводимой терапии проводилось СМАД. При верификации диагноза «ЭГ» учитывались случаи возникновения АГ, которые не были связаны с патологией какого-либо внутреннего органа. Давность течения АГ – не менее 1 – 3 лет.

Впервые в педиатрии был использован метод аппаратной аудио-визуально-вибротактильной стимуляции АВВС для коррекции повышенного АД (10 сеансов). Монотерапия эналаприлом – 40 случаев. В 10 наблюдениях – сочетание эналаприла + АВВС. Данный метод основан на использовании эффектов слабых ритмических световых, звуковых и вибротактильных воздействий в частотных диапазонах активности электроэнцефалограммы (3,5–16 Гц). Вибротактильные стимулы создают физиоакустический эффект, способствующий снятию соматического напряжения, переупорядочиванию корковых нейронных сетей и ликвидацию обусловленных стрессом очагов «застойного» возбуждения в мозге.

Показали, что применение нового немедикаментозного способа коррекции АД АВВС приводило к нормализации в более ранние сроки повышенного АД при использовании комбинации АВВС и эналаприла (10–14-й день лечения), чем при использовании монотерапии эналаприлом.

Таким образом, метод аудио-визуально-вибротактильной стимуляции является эффективным способом коррекции повышенного АД у подростков с ЭГ.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЧАСТИЦ НАНОРАЗМЕРНЫХ АЛМАЗОВ НА МАКРОФАГИ IN VITRO

*Нещадин Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С.,  
Троицкий А.В., Карпов М.А.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В настоящее время в различных отраслях промышленности, науки и медицины исследуют и используют множество наноразмерных искусственно созданных материалов. В медицине одним из важнейших свойств является их биотропность и биосовместимость (Онищенко и др., 2007). Сейчас в медицине и косметологии в качестве одного из перспективных наноматериалов рассматривают искусственно созданные наноразмерные алмазы (Li J. et al., 2010; Schrand A.M. et al., 2007, 2009). Однако очевидно, что сведений, касающихся биотропности и биосовместимости наноразмерных алмазов (НА), еще недостаточно для их широкого использования в фармации и медицинской практике как с позиций биобезопасности, так и с сопряженной с нею вероятностью проявлений различного рода эффектов, которые могут быть факторами риска в определенной патологической ситуации в связи с конкретными клеточными и тканевыми системами организма (Медведева Н.В. и др., 2006; Arkhipov S.A. et al., 2010; Schrand A.M. et al., 2009). Показано, что НА, несмотря на их очевидную химическую инертность, не инертны в биологическом смысле (Thomasa V. et al., 2010). Известно, что макрофаги – это клетки, способные к захвату многих корпускулярных объектов, и причастные, так или иначе, к развитию всех патологических процессов в организме млекопитающих. В этой связи цель данного исследования состояла в изучении in vitro влияния наноразмерных алмазов (размерностью 4–6 нм) марки «УДА-В-ГО» (ОАО ФНПЦ «Алтай», г. Бийск) на показатели биотропности и биосовместимости в отношении макрофагов (МФ) мышей BALB/c, а также их способности модулировать функциональный статус МФ (по экспрессии IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, b-FGF/FGF-2, TGFB1/TGF- $\beta$ ) в зависимости от концентрации (10, 20, 30, 60 мкг/мл) наночастиц в культурах МФ и длительности культивирования (1, 3, 24, 48 часов).

Показано, что показатели эндоцитоза НА макрофагами возрастают при увеличении их концентрации в культуре и времени инкубации. Однако, начиная с периода 24-х часов, величины показателей эндоцитозной активности мало зависели от концентрации НА в культуральной среде и, видимо, были

детерминированы только эндоцитозной емкостью вакуолярного аппарата МФ. Результаты исследования жизнеспособности МФ и продукции активных форм кислорода (НСТ-тест) показали, что НА в отношении МФ обладают высокой биосовместимостью в широком диапазоне доз от 10 до 30 мкг/мл. В этой связи была поставлена задача исследовать ряд биологических проявлений активированного НА состояния МФ по экспрессии ими ряда ключевых цитокинов, определяющих участие МФ в ряде типовых патологических процессов (например, воспаление), при добавлении в культуральную среду НА в концентрации 20 мкг/мл и временем культивирования МФ с НА 48 часов. Было показано, что НА индуцировали экспрессию GM-CSF и TGFB1/TGF- $\beta$ , ингибировали экспрессию b-FGF/FGF-2 и не стимулировали IL-1 $\alpha$  и TNF- $\alpha$ .

Таким образом, полученные результаты указывают на высокую биотропность НА в определенных дозах и их способность модулировать функциональное состояние МФ. Захват НА марки «УДА-В-ГО» МФ не сопряжен с очевидной стимуляцией провоспалительного и профиброгенного статуса (IL-1 $\alpha$ , b-FGF/FGF-2), но очевидна существенная способность НА модулировать функциональный статус МФ, в котором они могут активировать репаративные процессы.

## **МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ АЛМАЗОВ НА ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МАКРОФАГОВ IN VITRO**

*Нещадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С.,  
Троицкий А.В., Карнов М.А.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В последнее время неуклонно растет поток исследований, направленных на изучение путей и возможностей применения наноразмерных частиц с различными физико-химическими свойствами в качестве новых материалов в различных областях биологии и медицины (Долматов В.Ю., Кострова Л.Н., 2010; Онищенко и др., 2007; Schrand A.M. et al., 2007). В этом аспекте несомненный интерес могут представлять частицы нанозамасов (НА), получаемые методами детонационного синтеза. Выраженный химический полиморфизм поверхности частиц НА определяет их высокие сорбционные свойства по отношению

к биологическим макромолекулам, ионам металлов, различным химическим соединениям (Долматов В.Ю., 2011; Mochalin V. et al., 2012; Schrand A.M. et al., 2007). Несмотря на быстрорастущий объем публикуемой информации по НА в биомедицинском аспекте, касающейся, главным образом, их поверхностно-активных и цитотоксических свойств, в настоящее время практически нет работ, посвященных фундаментальному изучению таких вопросов как механизмы взаимодействия частиц НА с живыми клетками и, в частности, с макрофагами (МФ) (Медведева Н.В. и др., 2006; Li J. et al., 2010; Thomas V. et al., 2010). Вместе с тем, в ряде работ было отмечено, что НА, несмотря на их относительную химическую инертность, будучи захваченными фагоцитирующими клетками, могут опосредованно модифицировать экспрессию ряда генов, ответственных за ингибирование продукции некоторых цитокинов, обладающих провоспалительным и профиброгенным потенциалом (Mochalin V. et al., 2012; Thomas V. et al., 2010). Однако работы по исследованию модифицирующего влияния НА частиц на гидролитический потенциал на данный момент отсутствуют.

В этой связи цель настоящего исследования состояла в изучение влияния частиц наноразмерных (4–6 нм) алмазов марки «УДА-В-ГО» (ОАО ФНПЦ «Алтай», г. Бийск) на показатели экспрессии и секреции макрофагами (МФ) мышей BALB/c, а именно лизосомальных катепсинов В и D и металлопротеиназы (MMP-1 и MMP-9), обладающих коллагеназной активностью.

Показано, что культивирование МФ в культуральной среде, содержащей суспензию частиц НА (при концентрации 20 мкг/мл), приводило к увеличению количества МФ, экспрессирующих катепсин В и D, металлопротеиназы MMP-1 и MMP-9 через 24–48 часов после инкубации МФ с НА. Однако закономерности активации МФ, сопряженной с экспрессией и секрецией различных ферментов (обусловленной их внутриклеточной продукцией), различались. Показано, что НА, приводя к значительному повышению экспрессии катепсина В в МФ, не влияют на уровень его внеклеточной секреции. Показатель секреции катепсина D не изменялся в экспериментальной группе по сравнению с контролем через 24 часа после воздействия НА, но возрастал через 48 часов. Через 24 и 48 часов после воздействия НА частиц на МФ показатель секреции MMP-9 пропорционально возрастал. Стимуляция секреции MMP-1 макрофагами была отмечена через 24 часа после внесения НА в культуры, однако через 48 часов количество секретируемой MMP-1 значительно уменьшилось до близких по величине значений в контроле.

Таким образом, полученные данные указывают на способность НА модулировать функциональное состояние МФ и гидролитический потенциал МФ, что может повлиять на развитие процесса воспаления, а также регенераторных и/или фибропластических процессов.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НАНОАЛМАЗОВ НА ПРОРЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МАКРОФАГОВ IN VITRO**

*Нещадин Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С.,  
Троицкий А.В., Карпов М.А.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В последние годы появились работы, показывающие не только высокую биосовместимость наноалмазов (НА), не имеющих токсических примесей, но и их способность влиять на биологические свойства и функциональную активность клеток, взаимодействующих с ними (Долматов В.Ю., Кострова Л.Н., 2010; Шкурупий В.А. и др., 2014; Kruger A., 2006; Mochalin V. et al., 2012). Например, *in vitro* на поверхностях пластиковых чашек Петри, покрытых НА, отмечена стимуляция процессов пролиферации и дифференцирования остеобластов, нейрональных стволовых клеток человека по сравнению с обычным полистиролом. Было отмечено, что такая стимуляция может осуществляться посредством запуска механизма клеточной сигнальной трансдукции через фибронектин-интегрин-FAK-ERK путь активации клеток (Huang H. et al., 2007; Thomas V. et al., 2010). В настоящее время в медицине рассматривается несколько направлений применения НА: в качестве покрытия на трущихся поверхностях протезов в восстановительной хирургии; в качестве носителей лекарственных средств в фармакологии; в качестве сорбентов в средствах наружного применения, когда при их использовании возможен «захват» НА фагоцитирующими клетками, например, макрофагами (МФ) (Kruger A., 2006; Schrand A.M. et al., 2007). Однако, как отметили исследователи, использование НА в качестве возможного сорбента и даже лечебного средства в профилактике и лечении ряда заболеваний является, вероятно, перспективным только при условии исключения рисков вероятных осложнений. В связи с этим полезно распо-



лагать сведениями о влиянии НА частиц на функциональный статус МФ, их фагоцитирующих, например, на их прорегенераторный потенциал, который определяется способностью синтезировать и секретировать, кроме гидролаз, различные факторы роста, регулирующие процессы воспаления и репарации в поврежденных тканях.

В этой связи цель настоящего исследования состояла в изучении влияния наноразмерных алмазов (4–6 нм) марки «УДА-В-ГО» (ОАО ФНПЦ «Алтай», г. Бийск) на показатели экспрессии и секреции макрофагами (МФ) мышей BALB/c различных факторов роста: трансформирующего фактора роста TGFB1/TGF- $\beta$ , эпидермального фактора роста EGF, фактора роста кератиноцитов KGF/FGF-7 и основного фактора роста фибробластов b-FGF/FGF-2.

Показано, что культивирование МФ в культуральной среде, содержащей суспензии частиц НА (при концентрации 20 мкг/мл) приводило через 24–48 часов к увеличению количества МФ, экспрессирующих TGFB1/TGF- $\beta$ , EGF, KGF/FGF-7, и уменьшению пула bFGF/FGF-2-позитивных МФ через 48 часов. Однако закономерности активации МФ, сопряженные с экспрессией и секрецией различных факторов роста (обусловленной их внутриклеточной продукцией) различались. Показатель секреции EGF и TGFB1/TGF- $\beta$  возрастал в экспериментальной группе через 24 часа после воздействия НА по сравнению с контролем. НА, хотя и приводили к значительному повышению экспрессии KGF/FGF-7 в МФ, однако не влияли на уровень внеклеточной секреции этого фактора. Показатели секреции b-FGF/FGF-2 в контрольной и экспериментальной группах не различались по величине.

Таким образом, полученные данные указывают на способность НА модулировать функциональное состояние МФ и прорегенераторный потенциал МФ. При этом отсутствие стимуляции экспрессии b-FGF/FGF-2 в МФ в ответ на НА можно рассматривать как дополнительное условие для развития полноценной регенерации, регулируемой EGF и TGFB1/TGF- $\beta$ .

# ПРОБЛЕМА ПОЛИМОРБИДНОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

<sup>1,2</sup> Николаев Ю.А., <sup>1,2</sup> Шкурупий В.А., <sup>1,2</sup> Митрофанов И.М.,

<sup>1</sup> Поляков В.Я., <sup>1,3</sup> Долгова Н.А.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

В современной клинике внутренних болезней серьезной проблемой является полиморбидность (наличие нескольких нозологических форм у одного пациента), связанная не только с увеличением количества таких больных и сложностями организации диагностики и их лечения, но и с тяжестью состояния этих пациентов, «маскированием» разных нозологий, сходными синдромами, ухудшением прогноза развития заболеваний и сложностями проведения их комплексной вторичной и третичной профилактики. У этой категории больных усложняется диагностика, выбор тактики и средств лечения, увеличиваются финансовые затраты, либо при следовании стандартам обязательной медицинской помощи пациентом этой категории не достигаются целевые результаты. Как следствие, отсутствие внимания к этим факторам сопряжено со снижением приверженности пациентов к лечению из-за его низкой эффективности, что приводит к снижению качества жизни. Полиморбидные состояния встречаются часто, особенно у пожилых пациентов. Полиморбидность имеет большое социальное значение, которое детерминировано высокой смертностью от заболеваний, относящихся к компетенции терапевтических клиник, и сочетание которых у одного пациента существенно увеличивает риск летального исхода этой патологии. Затраты на здравоохранение повышаются в геометрической прогрессии при увеличении числа заболеваний у одного пациента. Полиморбидность предполагает вовлеченность в патологический процесс различных физиологических систем и поэтому современная медицина обоснованно рассматривает некую неспецифическую общность механизмов патогенеза наиболее распространенных патологических процессов. Полиморбидные состояния являются наиболее крупной проблемой как в организации лечебно-профилактической помощи, так и в подборе медикаментозной терапии, а, следовательно, главной проблемой персонифицированной медицины. Современное представление о персонифицированной медицине, обоснованной лауреатом

Нобелевской премии Жаном Доссе, основывается на приоритете превентивных принципов. Основным компонентом персонифицированной медицины считали геномную составляющую. Однако наличие полиморфизма генов, выявленных при изолированных формах хронических заболеваний, отсутствует при полиморбидности. При всей несомненной полезности геномно-индивидуализированных подходов в лечении пациентов, всё же наиболее реалистичным подходом для применения принципов персонифицированной медицины в ее широком варианте является индивидуализация лечебно-профилактических мероприятий с учетом феномена полиморбидности, в ходе которого желательно реализовать патогенетические принципы вторичной, третичной профилактики и реабилитации как имеющихся заболеваний, так и при появлении иных коморбидных состояний, патогенетически сопряженных с изначальными. Современная врачебная практика диктует прямую необходимость комплексного подхода к изучению клиники возникновения и развития сочетанных заболеваний, что детерминирует необходимость по-новому взглянуть на проблему полиморбидности.

## **ТРАНССИСТЕМНЫЕ ПОЛИМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С СОЦИАЛЬНЫМ СТАТУСОМ ПАЦИЕНТОВ СОМАТИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ**

<sup>1</sup> *Николаев Ю.А., <sup>1,2</sup> Шкурупий В.А., <sup>1,2</sup> Митрофанов И.М.,*

<sup>1</sup> *Поляков В.Я., <sup>1,3</sup> Долгова Н.А.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный медицинский университет,*

<sup>3</sup> *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

В современной клинике внутренних болезней серьезной проблемой является полиморбидность (наличие нескольких нозологических форм у одного больного), связанная не только с увеличением количества таких больных и сложностями организации диагностики и их лечения, но и с тяжестью состояния, «маскированием» разных нозологий, сходными синдромами, ухудшением прогноза развития заболеваний и сложностями проведения их комплексной вторичной и третичной профилактики. На формирование полиморбидности, а в перспективе на продолжитель-

ность жизни и ее качество влияет множество факторов, включая социальное положение человека. Одним из значимых социальных факторов является профессиональный статус, который в значительной мере может формировать индивидуальное здоровье. Однако отсутствуют данные о влиянии социально-экономического положения на частоту сочетанных заболеваний у больных терапевтического профиля в зависимости от пола, о взаимосвязи полиморбидности с медико-демографическими показателями, что и определило актуальность проведенного данного исследования, имея в виду очевидную причастность всех этих факторов к определению качества и продолжительности жизни.

Целью исследования было изучить влияние социального положения на транссистемную полиморбидность у пациентов терапевтической клиники, жителей Новосибирской области, Российской Федерации.

По данным, полученным при анализе 9871 историй болезни пациентов клиники ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» за период с 2003 по 2011 годы проведен анализ транссистемной полиморбидности. Из общего числа обследованных больных мужчин было 4243, женщин – 5628. Структура социально-экономического положения пациентов была следующей: мужчин рабочих было 1092, женщин – 825; мужчин служащих – 1061, женщин – 3221; работников административно-управленческого аппарата (АУП) мужчин – 2090, женщин – 1582. Возрастной диапазон больных от 16 до 92 лет.

Частота встречаемости транссистемной полиморбидности в период 2003–2011 годы увеличивалась и у мужчин, и у женщин, но у мужчин она была больше. У мужчин существует прямая статистически значимая корреляционная связь транссистемной полиморбидности с таким социально-экономическими показателями как уровень начисленной заработной платы и расходом бюджета фонда социального страхования. Наибольшая степень корреляционных зависимостей была характерна для мужчин по сравнению с женщинами. Установлена взаимосвязь транссистемной полиморбидности с показателями смертности от сердечно-сосудистой патологии и заболеваний органов пищеварения.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учета влияния социально-экономических факторов на формирование полиморбидной патологии для разработки и совершенствования системы профилактики, диагностики и лечения сочетанных нозологий у пациентов и требуют разработки новых медико-экономических стандартов лечения больных с полиморбидной патологией для реализации принципов персонифицированной

медицины, что позволит отойти от мононозологической стратегии помощи больным.

## **АССОЦИАЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У МУЖЧИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

<sup>1,2</sup> *Новикова Е.Г., <sup>1</sup> Селятицкая В.Г.*

*1 НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

*2 Региональный медико-диагностический центр, Новосибирск, Россия*

Частота нарушений половой функции, а также заболеваний предстательной железы у мужчин закономерно нарастает с возрастом. Половые дисфункции ассоциированы у мужчин пожилого возраста с накоплением хронических неинфекционных заболеваний, которые могут оказывать неблагоприятное действие на мочеполовую систему. Однако основным механизмом развития половых дисфункций в пожилом возрасте считают снижение уровня тестостерона, поскольку он участвует в регуляции процессов созревания, роста и старения мужского организма. Возрастной андрогенный дефицит ассоциирован не только с расстройствами половой функции, но и негативно влияет на углеводный и жировой обмен, усиливая риск развития сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца и других неинфекционных заболеваний. Особое внимание привлекают проблемы взаимоотношений возрастного андрогенного дефицита с метаболическим синдромом (МС), который объединяет ряд факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени и других заболеваний. Сочетание МС с возрастным андрогенным дефицитом у мужчин способствует снижению сексуальной и репродуктивной функций, развитию заболеваний предстательной железы, ухудшению качества жизни. Поскольку в настоящее время отмечается ускорение процессов раннего старения, целью исследования было выявить особенности взаимоотношений МС и его отдельных компонентов с андрогенным дефицитом, эректильной дисфункцией и хроническим простатитом у мужчин в первом и втором периодах зрелого возраста.

Обследовано 193 мужчины в возрасте от 22 до 60 лет, которых разделили на две возрастные группы в соответствии с периодизацией онтогенеза человека – группа первого периода зрелого возраста (от 22 до 35 лет) и группа второго периода зрелого возраста (от 36 до 60 лет). Для диагностики МС и его отдельных компонентов использовали критерии американских экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP-АТР III) в модификации 2005 года.

Показали, что, несмотря на разницу в частоте встречаемости МС у мужчин первого и второго периодов зрелого возраста (18,3 и 43,8% соответственно), частота абдоминального ожирения одинаково высока в этих возрастных группах (20%). Наличие МС повышает частоту андрогенного дефицита и его клинических признаков у мужчин первого периода в 5,7 раза, а у мужчин второго периода – только в 1,9 раза; МС у мужчин первого периода в большей степени ассоциирован с гормональными, а у мужчин второго периода – с клиническими признаками андрогенного дефицита. Эректильная дисфункция у мужчин первого периода ассоциирована с массой тела, индексом массы тела и компонентами МС, такими как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия, гипоальфахолестеринемия. У мужчин второго периода эректильная дисфункция ассоциирована преимущественно с возрастом, негативными сдвигами в состоянии мочеполовой системы и, в меньшей степени, с МС. Андрогенный дефицит выявлен у мужчин обоих периодов зрелого возраста с эректильной дисфункцией, но в возрастном нарастании ее частоты он не играет основной роли. Частота хронического простатита у мужчин не зависит от возраста, но в обеих возрастных группах мужчин он ассоциирован с комплексом предрасполагающих факторов, среди которых основное место занимают такие компоненты МС, как абдоминальное ожирение и нарушения углеводного обмена.

# **АДАПТИВНЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ ОТВЕТ КАК РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**

**Новичкова М.Д., Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Башаров М.М.,  
Нурмурадов Н.К.**

*Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия*

Цисплатин (цис-диаминдихлорплатина, CDDP) – противоопухолевый препарат, образующий ДНК-аддукты. В настоящее время большое число работ свидетельствует о значительном вкладе в противоопухолевое действие CDDP его способности активировать образование активных форм кислорода.

Представленные результаты демонстрируют существенные изменения в экспрессии генов, связанные с антиоксидантной защитой, при формировании резистентности к CDDP клеток аденокарциномы яичника человека SKOV-3 и аденокарциномы молочной железы человека MCF-7.

При проведении оценки экспрессии генов, контролирующих внутриклеточный уровень GSH, у сублиний резистентных клеток установлен рост уровня мРНК как каталитической ( $\gamma$ -GCSH), так и регуляторной ( $\gamma$ -GCSL) субъединиц  $\gamma$ -глутамилцистеинтрансферазы – скорость-лимитирующего фермента в синтезе GSH, катализирующего образование  $\gamma$ -глутамилцистеина. Наблюдаемый в настоящей работе рост экспрессии генов  $\gamma$ -GCSL и  $\gamma$ -GCSH у резистентных клеток MCF-7/CDDP и SKOV-3/CDDP скоординирован с ростом экспрессии гена глутатионсинтетазы, катализирующей образование GSH из  $\gamma$ -глутамилцистеина и глицина, что создает оптимальные условия для синтеза GSH *de novo*.

На фоне роста отношения содержания восстановленного GSH к уровню его окисленной формы GSSG (GSH/GSSG), являющегося индексом клеточного редокс-статуса, в резистентных к CDDP клетках отмечено значительное снижение чувствительности к индукции апоптотической гибели по сравнению с чувствительными клетками.

В исследуемых резистентных опухолевых клетках установлен значительный рост экспрессии генов редокс-зависимых изоформ глутатионтрансферазы (GST) – GSTP1–1, GSTA4–4, GSTT1–1, GSTM1–1, GSTK1–1, играющих значительную роль в системе антиоксидантной защиты и антиапоптотических механизмах.

В результате формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток к CDDP наблюдался рост экспрессии генов изоформ тиоредоксина – *TRX1*, *TRX2*, тиоредоксинредуктазы – *TRXR1*, *TRXR2*, глутаредоксина – *GLRX1*, *GLRX2* играющих существенную роль в системе антиоксидантной защиты, тиол-дисульфидного обмена и передаче редокс-зависимого сигнала.

В резистентных клетках MCF-7/CDDP и SKOV-3/CDDP установлен также рост экспрессии изоформ пероксиредоксина – Prx1, Prx2, Prx3, Prx6, обеспечивающих защиту клеток от действия H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH радикалов, гидропероксидов жирных кислот и фосфолипидов.

Таким образом, обнаруженный эффект скоординированного роста экспрессии генов *TRX1*, *TRX2*, *TRXR1*, *TRXR2*, *GLRX1*, *GLRX2*, *PRDX1*, *PRDX2*, *PRDX3*, *PRDX6* следует расценивать как часть редокс-зависимого механизма развития адаптивного антиоксидантного ответа на окислительный стресс, вызываемый ростом концентрации CDDP, в процессе формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

## **СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ Fcγ РЕЦЕПТОРОВ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ТАРГЕТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ**

**Овчинников В.С., Поспелова Т.И., Филипенко М.Л.**

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов этих заболеваний. В настоящее время одним из наиболее эффективных видов лечения НХЛ является таргетная терапия в сочетании с полихимиотерапией. Препарат ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Механизм развития резистентности может являться нарушение антител-



зависимой клеточной цитотоксичности вследствие полиморфизма генов FcγIIIa и FcγIIa, которые кодируют белки CD16 и CD32 – низкоафинные рецепторы к Fc компоненту IgG.

Целью работы было изучить связь полиморфизма генов FcγIIIa и FcγIIa с резистентностью к таргетной химиотерапии у больных В-клеточными неходжкинскими злокачественными лимфомами. Обследовано 160 пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами. Производился забор периферической крови и костного мозга в одноразовые пробирки с напылением КЗЭДТА. ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции из замороженных образцов. Анализ проводился методом ПЦР в реальном времени.

Анализ эффективности терапии больных НХЛ в зависимости от имеющегося полиморфизма генов показал, что для полиморфизма гена FcγIIIa эффективность лечения у пациентов с генотипом H/H составила 90%, с генотипом H/R – 87%, с генотипом R/R – 70%, а для полиморфизма FcγIIa эффективность лечения для генотипа V/V составила 79%, для генотипа V/F – 82%, для генотипа F/F – 68%. Таким образом, проведенный анализ показал отсутствие достоверных различий во влиянии полиморфизмов генов FcγIIIa и FcγIIa на развитие резистентности у больных НХЛ. Однако наличие низкоафинного генотипа (R/R или F/F) характеризуется достоверно худшим ответом на терапию.

Таким образом, определение наличия полиморфизма генов FcγIIIa и FcγIIa у пациентов с индолентными и агрессивными лимфомами позволяет прогнозировать течение и исход заболевания. Данные о резистентности к таргетной терапии дают основание планировать курсы лечения, в зависимости от факторов риска развития резистентности, что может увеличить вероятность достижения ремиссии.

# **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ БЛОКАТОРА ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ МИФЕПРИСТОНА**

*Пальчикова Н.А.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Мифепристон (МФ) блокирует эффекты кортикостероидов на уровне глюкокортикоидных рецепторов, в связи с чем предпринимаются попытки его использования в лечении гиперкортицизма, ожирения, сахарного диабета, психической депрессии, нейродегенеративных и онкологических заболеваний. В современных обзорах о будущем лечения болезни Кушинга МФ отводится важная роль, поскольку его применение улучшает клиническое течение заболевания (Fleseriu M., Petersenn S., 2012). Считается, что лечебный эффект заключается не в уменьшении синтеза кортикостероидов, а в снижении последствий их избыточной продукции за счет блокады связывания гормона с рецептором. Однако в ряде исследований было обнаружено, что введение МФ по механизмам обратной связи активирует синтез глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников (Bertagna X., 1997; Debono M. et al, 2013), что проявлялось, в частности, увеличением суточной экскреции кортизола с мочой. Механизмы этого явления исследованы недостаточно.

В серии экспериментов изучали эффекты блокады глюкокортикоидных рецепторов при разных способах (интраперитонеально или per os) и кратности введения МФ (3, 5, 15 раз) в дозе 1 мг/100г массы тела на функциональную активность адrenoкортикальной системы (АКС) здоровых экспериментальных животных. В качестве показателей функционального состояния АКС использовали величину суточной экскреции неметаболизированного кортикостерона с мочой, концентрацию кортикостерона в сыворотке крови, содержание кортикостерона и прогестерона в гомогенатах надпочечников (НП), количество образованных кортикостерона и прегненолона при инкубации НП in vitro в среде с добавлением или без АКТГ и/или прегненолона, а также активность тирозинаминотрансферазы (ТАТ) в печени крыс.

Несмотря на ряд особенностей, связанных со способом введения МФ, в целом полученные данные свидетельствуют о том, что у здоровых крыс

в динамике введения блокатора растёт активность АКС. Это проявилось повышением содержания кортикостерона в сыворотке крови и НП, увеличением экскреции свободного гормона с мочой, усилением синтеза кортикостероидов в НП *in vitro*.

Реакция АКС на введение МФ носила фазный характер. Так, увеличение экскреции кортикостерона с мочой происходило постепенно, достигая своего максимума после 4–5 введений препарата. В дальнейшем, несмотря на продолжение воздействий, уровень экскреции гормона, а также его синтез в НП *in vitro* постепенно снижались, оставаясь при этом выше, чем у контрольных животных. При длительном введении крысам МФ уменьшилось образование прегненолона в НП *in vitro* в ответ на стимуляцию АКТГ, т.е. снизилась скорость лимитирующего этапа стероидогенеза – транспорта холестерина к внутренней мембране митохондрий, который зависит от содержания белка StAR, образующегося в печени. Чувствительность НП к субстратной (прегненолон) и тем более к субстратно-адренокортикотропной (прегненолон+АКТГ) стимуляции синтеза кортикостероидов *in vitro* усиливалась по мере увеличения кратности введения МФ по сравнению с контрольными животными. Несмотря на повышенное содержание кортикостерона в крови, увеличение активности ТАТ в печени было отмечено только после 3-х кратного введения МФ.

**Исследование поддержано грантом РФФИ №14–04–00948**

## **ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ЛЕПТИНА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ НА РОСТ ПЛОДОВ, ЭКСПРЕССИЮ IGF2, ЕГО РЕЦЕПТОРА И ПЕРЕНОСЧИКОВ ГЛЮКОЗЫ В ПЛАЦЕНТАХ У МЫШЕЙ**

**<sup>1</sup> Парфёнов В.О., <sup>1</sup> Кожеевникова В.В., <sup>2</sup> Макарова Е.Н.**

<sup>1</sup> Новосибирский Государственный Университет,

<sup>2</sup> Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

Показано, что повышенный уровень лептина во время беременности у мышей оказывает отсроченное влияние на метаболический фенотип потомства. Также показано, что введение лептина мышам на поздних стадиях беременности снижает вес плодов. Возможно, программирующее действие

лептина осуществляется через его влияние на плацентарный транспорт, от которого зависят рост и развитие плодов.

Целью работы было изучение влияния повышенного уровня лептина в период беременности (генетически запрограммированная гиперлептинемия в течение всей беременности – мыши с мутацией “lethal yellow” (Ay) и однократное введение лептина в конце беременности) на рост плодов, уровень мРНК транспортеров глюкозы Glut1 и Glut3 и инсулиноподобного фактора роста 2 (IgF2) и его рецептора (IgF2R) в плацентах.

У Ау самок оценивали вес плодов и плацент, уровень мРНК транспортеров глюкозы Glut1 и Glut3 (методом ОТ-ПЦР) плацентах на 13 и 18 дни беременности. У самок с введением лептина оценивали вес плодов и плацент, уровень мРНК транспортеров глюкозы Glut1 и Glut3, инсулиноподобного фактора роста 2 и его рецептора (методом ОТ-ПЦР) плацентах на 17 день беременности.

Генетически запрограммированная гиперлептинемия в период беременности (Ау самки) снижала уровень мРНК Glut1 в плацентах и вес плодов на 13 день беременности. На 17 день беременности через 1 час после введения лептина не было статистически достоверных различий между группами в весе плодов и плацент, мРНК транспортеров глюкозы и инсулиноподобного фактора роста 2 и его рецептора.

Возможно, что один из путей реализации программирующего действия лептина связан с влиянием на экспрессию транспортеров глюкозы в плацентах.

**Работа выполнена в рамках бюджетного проекта № VI.53.2.3. и поддержана грантом РФФИ №14–04–00694а**

## **ОЦЕНКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ 15–17 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВОСИБИРСКЕ**

<sup>1</sup> Патрушева Ю.Н., <sup>2</sup> Артамонова О.Г., <sup>2</sup> Ельцина Е.А.,

<sup>2</sup> Тимофеева Е.П., <sup>2</sup> Косьянова С.А.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинских университет,  
Новосибирск, Россия

Сердечно – сосудистые заболевания являются важной медико-биологической проблемой, что обусловлено значительной их распространенно-

стью, возрастающей частотой поражения лиц молодого возраста, ранней инвалидизацией и высоким уровнем смертности. Поэтому к ряду актуальных задач медицины относятся ранняя диагностика заболеваний сердца, их профилактика в детском возрасте, выявление пограничных состояний, требующих динамического наблюдения (Баранов А.А., 2008, Чуйко А.В., 2009). Целью работы было оценить систолическое и диастолическое артериальное давление у подростков 15–17 лет, проживающих в Новосибирске.

Проведено обследование 150 подростков (75 девочек и 75 мальчиков) 15–17 лет, включавшее клинический осмотр, трехкратное измерение артериального давления на руках и ногах, холтеровское мониторирование по показаниям. Статистические расчеты выполнены на базе пакетов прикладных программ SAS (STATISTICA v. 7.0).

Выявлено достоверно более высокое значение систолического артериального давления среди обследованных мальчиков по сравнению с девочками ( $p = 0,0002$ ). Аналогичные различия выявлены также между значениями диастолического артериального давления ( $p = 0,0271$ ). Анализ нормальности распределения при помощи центильных оценок указанных показателей позволил выявить уплощенную форму выборочного распределения значений систолического артериального давления у мальчиков и выраженную левостороннюю асимметрию у девочек, что подтверждалось и основным критерием проверки нормальности – критерием Колмогорова-Смирнова ( $K-S p < 0,05$ ). Для величин диастолического артериального давления у мальчиков отмечена полимодальность значений, а у девочек выявлена полимодальность и левосторонняя асимметрия ( $K-S p < 0,01$ ). Частота артериальной гипертензии у подростков 15 – 17 лет в Новосибирске составила 10,3%, что соответствует среднероссийским показателям, при этом относительно величины этого показателя выявлены гендерные особенности. У мальчиков частота артериальной гипертензии составила 11,4%, а у девочек значения были несколько ниже – 9,6%. Частота артериальной гипотонии составила у мальчиков 12,0%, а у девочек – 19,0%. При опросе родителей оказалось, что только 2% детей с артериальной гипертензией находились на диспансерном учёте, причем мальчики в 1,5 раза чаще чем девочки. Возможно, что это связано с бессимптомным течением артериальной гипертензии. Таким образом, дети подросткового возраста относятся к группе риска по развитию артериальной гипертензии, в этой связи они нуждаются в целенаправленном диспансерном наблюдении.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «БИОВЕСТИНА» ПРИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА**

<sup>1</sup> Патрушева Ю.Н., <sup>2</sup> Ельцина Е.А., <sup>2</sup> Косьянова С.А., <sup>2</sup> Калмыков И.И.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия

Нарушение микробного баланса кишечника неблагоприятным образом отражается на различных его функциях: ферментативной, витаминсинтезирующей, детоксикационной, иммуногенной, что в конечном итоге влияет на состояние всего организма. У детей с дисбиозом значительно чаще регистрируются острые респираторные заболевания, возрастает риск хронизации заболеваний и создаются предпосылки для развития аллергических реакций.

Целью работы было изучить эффективность влияния препарата «Биовестин» на дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника. После получения информированного согласия и разрешения локального этического комитета было обследовано 50 девушек подросткового возраста, у которых выявлен дисбиоз кишечника разной степени выраженности. Определены функциональные нарушения кишечника в виде запоров (15%), склонности к разжижению (35 %), явления метеоризма (20%), болевой синдром (30%), неустойчивый стул (10%). Установлены нарушения микрофлоры кишечника, которые характеризовались снижением в 100% случаев *E.coli*; наличием *Bifidobacterium* spp.(33.3%), *Lactobacillus*, *Enterococcus* spp. (28%), *Enterobacter* spp. (23%), *Klebsiella pneumonia* (13,3%).

Препарат «Биовестин» назначали по 6 мл 1 раз в день за 30 мин. до еды. Курс составил 30 дней. Препарат изготовлен из цельного стерилизованного молока, сквашенного чистыми культурами бифидобактерий (известный штамм *Bifidobacterium adolescentis* MC 42), обладающими способностью подавлять условно-патогенную микрофлору кишечника. Концентрация активных клеток «Биовестина» гораздо выше, чем в аналогичных сухих пробиотиках (не менее 109 КОЕ/мл).

После проведенного курса при бактериологическом исследовании кала на дисбактериоз отмечено повышение *E.coli* у 60% девушек, уменьшение частоты встречаемости условно-патогенной микрофлоры. Оценку удовлетворенности пациента результатами лечения осуществляли по шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Skale-IMPSS. При анализе анкет

42,4% подростков отметили «полностью удовлетворен»; 27,3% – «удовлетворен»; 30,3% – «отношусь нейтрально»; 0% – «не удовлетворен». Оценка врачом результатов лечения производилась по шкале Integrative Medicine Outcome Skale-IMOS. При анализе анкет у 18% девушек отмечено полное выздоровление, у 70% – значительное улучшение, у 9% – умеренное или незначительное улучшение, у 3% – без изменений.

Таким образом, применение препарата «Биовестин» оказало положительное влияние на функциональное состояние кишечника, что позволяет рекомендовать его использование подростками в качестве препарата выбора для стартовой коррекции дисбиоза кишечника.

## **ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ КРЫСЫ ПРИ ГИПОКСИИ И В ПОСТГИПОКСИЧЕСКИЙ ПЕРИОД В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

*Пахомова В.Г.*

*Красноярский научный центр СО РАН, Красноярск, Россия*

Биоэнергетические процессы, поддерживающие гомеостаз целого организма и его отдельных органов, зависят от непрерывного снабжения тканей кислородом и необходимыми субстратами. В случае несоответствия между потребностью тканей органа в кислороде и его доставкой возникает состояние гипоксии, приводящее к нарушению нормального функционирования органов. Такое состояние часто возникает в условиях стресса, спровоцированного действием экстремальных факторов различной природы. В этом случае особое значение приобретает жизнедеятельность органов, напрямую вовлеченных в поддержание гомеостаза организма. Среди таких органов важное место принадлежит печени, которая принимает непосредственное участие в реализации общего адаптационного синдрома.

Целью работы явилось исследование метаболических особенностей печени крысы *in vitro* в условиях нормобарической гипоксии, и печени крысы, находившейся в постгипоксическом периоде *in vivo*, на модели изолированного перфузируемого органа.

Эксперименты проводили на крысах-самцах Wistar массой 200–250 г. Метаболические процессы в печени крыс исследовали на модели изолированного перфузируемого органа (Рупенко, 2008). В процессе эксперимента определяли: порталное давление, содержание кислорода, содержание углекислого газа и мочевины, молочной кислоты, глюкозы, с последующим определением скорости выделения кислорода, углекислого газа и мочевины по артерио-венозной разнице. Имитацию гипоксии *in vivo* осуществляли путем помещения интактных крыс в метаболическую камеру, в которую подавали газовую смесь, содержащую 14% кислорода и 86% азота, а *in vitro* – перфузии печени проводили средой с содержанием кислорода 14%.

Известно, что гипоксия, как и любое другое стресс-воздействие, сопровождается экстренной мобилизацией защитных сил организма, вызывая перераспределение ресурсов между пластическими и энергетическими процессами в клетках. Вероятно, при низком содержании кислорода в перфузионной среде, при усилении анаэробного процесса распада глюкозы в клетках увеличивается уровень восстановительных коферментов (таких как NADH, NADPH), необходимых для адекватного протекания химических превращений, и тогда клетки начинают использовать аминокислоты в качестве метаболического топлива. Все это приводит к активации реакции окислительного дезаминирования и высвобождения аммиака, и, как следствие, к увеличению содержания мочевины в перфузионной среде.

Полученные результаты свидетельствуют, что вне зависимости от условий возникновения гипоксического состояния, как в целом организме, так и в условиях изолированной управляемой перфузии, через 100 минут от начала гипоксии происходит полное окисление накопленных продуктов обмена до углекислого газа вследствие улучшения циркуляции перфузионной среды и потребления из нее печенью достаточного количества кислорода. При этом орган не потребляет весь присутствующий в перфузионной среде кислород, несмотря на то, что такая возможность у него есть. органная реакция может свидетельствовать о наличии «запрограммированной» реакции органа на такой фактор, как гипоксия. Эту реакцию орган может проявить автономно вне зависимости от действия регуляторных систем целого организма.



# ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ДИНАМИКИ НАКОПЛЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЗРЕЛОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

*Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Известно, что масса и топография жировой ткани как у мужчин, так и у женщин претерпевают существенные изменения в онтогенезе. Однако количественные характеристики этих процессов и их гендерные особенности исследованы мало, несмотря на важную роль накопления жировой ткани в развитии хронических неинфекционных заболеваний. Были обследованы мужчины и женщины трех возрастных групп, выделенных из общей выборки в соответствии с возрастной периодизацией онтогенеза (Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В., 2005). В работе изучали динамику изменения количества жировой ткани, о которой судили по величине показателя относительного содержания жировой ткани в %, и динамику изменения ее топографии, о которой судили по величине отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

У мужчин относительное количество жировой ткани в организме в первом периоде зрелого возраста (22–35 лет) составило в среднем 25–26%, во втором периоде зрелого возраста (36–60 лет) – 30–32%, а в пожилом возрасте (61–74 года) – 33% со снижением после 66 лет до 31%. У женщин относительное количество жировой ткани в первом периоде зрелого возраста (21–35 лет) составило в среднем 31–33%, во втором периоде зрелого возраста (36–55 лет) – 34–40%, а в пожилом возрасте (56–74 года) – 41–43% с тенденцией к дальнейшему нарастанию. Наиболее выраженное накопление жировой ткани у женщин было отмечено во втором периоде зрелого возраста с величиной прироста в среднем 0,4–0,5 кг в год. У мужчин динамика изменения величины этого показателя было более пологая, и во втором периоде зрелого возраста ее прирост составил 0,12–0,15 кг/год. У мужчин средняя величина отношения ОТ/ОБ уже в первом периоде зрелого возраста выросла от 0,90 до 0,96. Во втором периоде зрелого возраста и в пожилом возрасте величина отношения ОТ/ОБ у мужчин составляла около 1, но после 65 лет она начинала снижаться. У женщин величина отношения ОТ/ОБ в первом периоде зрелого возраста была менее 0,8; во втором периоде – она увеличилась до 0,85; в пожилом возрасте она составила 0,88–0,90 с тенденцией к дальнейшему повышению.

Ранее нами было показано (Пинхасов Б.Б. и др., 2011), что при избыточной массе тела и ожирении величины отношения ОТ/ОБ у мужчин 0,95 и

выше, а у женщин 0,85 и выше, указывают на абдоминальное ожирение, которое сопряжено с накоплением висцерального жира и является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа. Полученные в представленном исследовании результаты свидетельствуют, что у женщин относительное количество жировой ткани значительно выше, чем у мужчин, причем в динамике онтогенеза у них отмечен выраженный рост величины этого показателя, но при этом абдоминальное ожирение у них начинает доминировать только в пожилом возрасте. У мужчин уже к концу первого периода зрелого возраста величина отношения ОТ/ОБ указывает на доминирование абдоминального ожирения, что определяет для них высокий риск раннего развития хронических неинфекционных заболеваний и указывает на особую значимость мероприятий по борьбе с ожирением для молодых мужчин.

## **ПОВЫШЕНИЕ КОНТРОЛЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ НА ОСНОВЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

*Пинхасов Б.Б., Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Карапетян А.Р.,  
Двуреченская О.В.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер факторов риска развития таких болезней, как артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет 2 типа и атеросклероз, являющихся основными причинами смертности населения развитых стран. Это заставляет обращать все большее внимание на проблемы определения распространенности этого синдрома среди людей разного пола, возраста, социальных групп; среди лиц, имеющих сердечно-сосудистые и/или другие заболевания. Наиболее известные в современной медицине системы критериев диагноза МС (Международной Федерации диабета IDF 2005 года, Национальной образовательной программы по холестерину NCEP-АТР III в модификации 2005, Международные гармонизированные критерии 2009 года) позволяют выяв-

лять его по одновременному присутствию не менее трех (максимум пять) компонентов. При этом выраженность отклонений величины исследуемого компонента от диагностического порога никак не интерпретируется и не влияет на постановку диагноза. Однако клиницистам в практической деятельности недостаточно лишь констатации метаболических нарушений. Встает целый ряд вопросов о степени выраженности отклонений исследуемых компонентов от нормативных величин, которые влекут за собой неопределенность в решениях по использованию арсенала лечебных средств (медикаментозных и немедикаментозных) для коррекции выявленных нарушений. Кроме того, при выявлении МС оценивают лишь пять основных компонентов, а именно: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию, гипоальфахолестеринемию, гипергликемию натощак, артериальную гипертензию. При этом диагностическую значимость дополнительных критериев МС, таких как: инсулинорезистентность; избыточная масса тела или ожирение независимо от типа жировоголожения, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени, учитывают только в специальных случаях. В результате возникают сложности в разработке дифференцированных подходов к лечению сопутствующих МС заболеваний, поскольку отсутствуют возможности оценки зависимости их тяжести от степени выраженности метаболического синдрома.

Разрабатываемая новая медицинская технология основана на полученном ранее патенте РФ №2444298 (2012) и направлена на оценку степени тяжести метаболического синдрома с целью повышения контроля и эффективности лечения сердечно-сосудистой патологии. Решение поставленной задачи достигается тем, что одновременно с основными критериями МС дополнительно выявляют избыточную массу тела или ожирение независимо от типа жировоголожения, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемию; гиперурикемию, неалкогольную жировую болезнь печени. Определяют степень выраженности каждого компонента в баллах, степень тяжести метаболического синдрома диагностируют при определенных общих суммах баллов.

Осуществляется проверка эффективности разрабатываемой медицинской технологии. На первом этапе была обследована группа женщин (n=41). Согласно критериям новой медицинской технологии МС был выявлен у 21 женщины, из них 42,8% женщин имели легкую степень тяжести МС; 33,3% женщин – среднюю степень тяжести МС и 23,8% женщин имели тяжелую степень. С учетом степени тяжести МС пациенткам была назначена дифференцированная терапия.

# **МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ В НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТАХ ДЛЯ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РЕЖИМОВ В ПРОГРАММАХ КОРРЕКЦИИ МАССЫ ТЕЛА**

***Пинхасов Б.Б., Шадрова А.М., Добровольская Н.П., Двуреченская О.В.,  
Курганова И.В.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Рост сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ожирением предполагает своевременное проведение диагностических мероприятий по их выявлению. Распространенными методами нагрузочного тестирования являются велоэргометрия (ВЭМ-тест) и тредмил-тест, каждый имеет свои преимущества и недостатки. Выполнение нагрузки на велоэргометре представляет трудности определенной категории больных, также показана относительно низкая чувствительность ВЭМ-теста по выявлению ишемии у лиц с ИБС. Нагрузка на тредмиле является более физиологичной, поскольку именно ходьба в аэробном режиме – это наиболее часто применяемый вид физической нагрузки в повседневной жизни. К недостаткам тредмил-теста можно отнести то обстоятельство, что сопоставление результатов, получаемых при тестировании пациентов, часто невозможно из-за отсутствия единых правил расчета степени нагрузки и условий проведения теста. При проведении тредмил-теста толерантность к физической нагрузке оценивается в метаболических единицах (MET), которые рассчитывают на «усредненного» человека с массой 70 кг в возрасте 40 лет. Такой метод расчета дает значительные погрешности у пациентов с ожирением. Алгоритмы расчета, встроенные в стресс-тест-системы тредмила, не рассчитывают нагрузку в единицах механики (кг\*м, Вт, кДж), на основании которых оценивается толерантность к физической нагрузке на велоэргометре.

Указанные проблемы во время проведения тредмил-теста, а именно: отсутствие возможности расчета нагрузки в единицах механики; отсутствие возможности оценки индивидуального уровня нагрузки в зависимости от массы тела пациента; трудность сравнения результатов тредмил-теста с другими методами нагрузочного тестирования (ВЭМ-тест); послужили основанием для разработки новой медицинской технологии оценки уровня физической работоспособности в нагрузочных тестах, направленной

на подбор оптимальных двигательных режимов в программах коррекции массы тела. Для определения толерантности к нагрузке в тредмил-тесте был разработан программный алгоритм индивидуальной оценки физической нагрузки на тредмиле. По результатам пилотного исследования новой технологии показано, что при выполнении теста на тредмиле уровень нагрузки во многом зависит от массы тела пациента. Расчет нагрузки в единицах механики позволяет более точно определить уровень толерантности к физической нагрузке, выставить функциональный класс ИБС и подобрать в дальнейшем рациональный режим физических нагрузок. Расчет MET с учетом массы тела пациента по предлагаемой технологии более точен по сравнению со встроенным в тредмил-систему алгоритмом расчета MET, поскольку усредненный показатель 1 MET, равный 3,5 мл/кг массы тела, может использоваться только у лиц, имеющих должную массу тела. С увеличением массы тела количество MET как в покое, так и при нагрузке будет меньше, чем у лиц с нормальной массой тела, поэтому более правильно рассчитывать MET на тощую массу тела. Новая медицинская технология позволяет оценить выполненную нагрузку как в общепринятых единицах механики, так и в физиологических величинах MET; более точно выявить функциональный класс ИБС; рассчитать индивидуальный уровень нагрузки, зависящий от массы тела пациента; сопоставить результаты тредмил-теста с другими методами нагрузочного тестирования (ВЭМ-тест); подобрать адекватный режим двигательной активности.

**МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ  
ОЦЕНКИ СОМАТОТИПА  
И РАСЧЕТА РАЦИОНА ПИТАНИЯ  
ДЛЯ ПРОГРАММ КОРРЕКЦИИ МАССЫ ТЕЛА**  
*Пинхасов Б.Б., Добровольская Н.П., Двуреченская О.В., Курганова И.В.,  
Астраханцева Э.Л., Минина Н.Г.*  
*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Ожирение в настоящее время рассматривают как полиэтиологическое хронически рецидивирующее заболевание, ассоциированное с развитием целого ряда заболеваний, сокращающих продолжительность жизни человека и снижающих ее качество. При этом патогенез наиболее часто встречающегося

первичного ожирения остается не до конца изученным. Доказанной считается связь ожирения с перееданием. При переедании центр насыщения постепенно адаптируется к более высоким уровням воздействий гормональных и метаболических регуляторов, в результате чего снижается его чувствительность к их влияниям. Первичное ожирение можно охарактеризовать как болезнь, вызванную нарушением адипоцитарно-гипоталамических информационных взаимодействий, из-за которых меняются пищевое поведение больного, его психология и выбор определенного образа жизни. Этиологическим фактором, лежащим в основе данного варианта ожирения, является абсолютное или относительное преобладание процессов энергопотребления (переедание) над процессами энерготрат. Данный этиологический фактор может быть трансформирован (реализован) в избыточное накопление жировой ткани посредством ряда биологических механизмов: генетических, физиологических, поведенческих и внешних (социальных), сформированных в ходе эволюции. Во многом это связано с тем, что накопление жировой ткани в онтогенезе определено рядом фундаментальных закономерностей, таких как процессы роста и развития, осуществление репродуктивной деятельности, адаптация к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. При вторичном (симптоматическом) ожирении этиологическими факторами выступают нарушения центральных или периферических звеньев эндокринной системы разного генеза (генетический дефект, воспалительный, опухолевый процесс, психические расстройства, травма и др.), либо ятрогенные воздействия. В данном случае любой из описанных этиологических факторов будет прямо или косвенно воздействовать на центр энергорегуляции и способствовать абсолютному или относительному преобладанию процессов энергопотребления над процессами энерготрат.

В клинической практике специалисту необходимы простые и в тоже время информативные инструменты для оценки степени и типа ожирения, особенностей конституции, темпов скорости полового созревания и выявления стигм, характеризующих эндокринные нарушения, для выбора методов лечения и коррекции. С этой целью поставлена задача по разработке медицинской технологии оценки соматотипа и расчета рациона питания для программ коррекции массы тела. Технология основана на ряде несложных антропометрических измерений, которые позволяют определить: степень ожирения; тип ожирения; целевую, должную и идеальную массу тела; топографию распределения жировой ткани; соматотип; темпы полового развития; наличие признаков нарушений адренокортикальной активности. Кроме того, технология позволяет определять уровень основного обмена и рекомендуемую индивидуальную калорийность питания, а также предпочитаемую нутриентную направленность.

При ее использовании можно оценить привычный пищевой статус пациента, регулярность приема и количество принятой пищи; количество и процентное соотношение основных пищевых ингредиентов, а также минорных соединений в каждом из приемов пищи, а также суммарно за сутки.

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦИСТИТАХ И ЭНДОМЕТРИТАХ**

*Пичигина А.К., Махина Е.В., Шелковникова Н.В.*

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

Тактика диагностики и лечения женщин с заболеваниями женской мочевой и половой сферы, осложненными синдромом хронической тазовой боли (СХТБ), до сих пор не определена и включает как радикальную хирургию, так и лечение психотропными препаратами. Поэтому комплексное клинико-морфологическое исследование является необходимым этапом для обоснования лечения сочетанных заболеваний малого таза и решения проблемы тазовых болей у женщин.

Целью исследования было изучить патоморфологические особенности урогенитальной патологии (хронических циститов и эндометритов), сопровождающейся СХТБ.

Обследованы 100 женщин (средний возраст  $32 \pm 5,1$  лет), страдавших стойкой дизурией и СХТБ. Все пациентки страдали хроническим циститом в течение длительного времени – от 3 до 15 лет (в среднем  $9 \pm 6$  лет). Сопутствующей гинекологической патологией у них был хронический эндометрит (в стадии ремиссии). Всем пациенткам проведено комплексное урогинекологическое обследование, определение возбудителей наиболее часто встречающихся инфекций (ПЦР-диагностика) в соскобах слизистой оболочки мочевого пузыря и эндометрия. Для патоморфологического исследования образцы эндометрия и мочевого пузыря фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, обезвоживали и заключали в парафин.

У всех пациенток тазовые боли носили постоянный характер, не были связаны с менструальным циклом, усиливались при мочеиспускании (выраженность болевых симптомов достигала 7 баллов). В биоптатах эндо-

метрии была диагностирована различная смешанная инфекции в клинически значимых титрах: наиболее часто *Mycoplasma genitalium* (34%), *Ureaplasma urealyticum* (45%), *Gardnerella vaginalis* (49%) и грибы рода *Candida alb.* (34%). По данным цистоскопии и гистероскопии, макроскопическая картина слизистых оболочек матки и мочевого пузыря была во многом идентичной. Слизистые оболочки были неравномерно утолщены, с усиленным сосудистым рисунком и множественными кровоизлияниями. Патоморфологический анализ биоптатов, взятых из разных отделов стенки мочевого пузыря, подтвердил локальную выраженность различных эндоскопических признаков воспаления при хроническом цистите. Массивные свежие кровоизлияния в уротелий и в подэпителиальную зону собственной пластинки – одно из наиболее манифестных проявлений цистита, в том числе и хронического. Уротелий был представлен или переходным эпителием с выраженными дистрофическими изменениями, или однослойным неравномерно слоистым. Следует отметить, что нарушения целостности эпителиального пласта были единичными. В 48% случаев выявлялись очаги плоскоклеточной метаплазии. В соскобов эндометрия были обнаружены различные функционально-структурные изменения (вакуолизация эпителиоцитов, активный клазматоз, деструкция), которые могли быть вызваны микроорганизмами, инфицирующими эндометрий, о чем свидетельствовали многочисленные включения (преимущественно гранулярные) в цитоплазму эпителиоцитов. Во всех случаях определялась лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы эндометрия с диффузным или очаговым расположением инфильтрата вокруг желез или сосудов с проникновением лимфоцитов в эпителий желез.

Таким образом, рецидивирующее течение заболеваний нижних мочевых путей, осложненных СХТБ, у женщин обусловлено одновременным вовлечением в патологический процесс органов репродуктивной системы, что обуславливает необходимость системного подхода к лечению данной патологии.



# **ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ ИЛИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ**

<sup>1</sup>*Поздняков И.М.,* <sup>1,2</sup>*Ширинская А.В.,* <sup>1</sup>*Гордиенко О.В.*

<sup>1</sup>*Новосибирский городской перинатальный центр,*

<sup>2</sup>*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Преэклампсия и ожирение являются состояниями, при которых наблюдается повышенная активация иммунной системы с развитием системного воспаления. Накапливается все более данных, указывающих на то, что существует связь между воспалением и гипертензией (McCarthy C.G. et al, 2014). Преэклампсия характеризуется повышенным артериальным давлением и дисфункцией эндотелия. Известно также, что ожирение при беременности способствует формированию преэклампсии в 20% случаев. Следовательно, повышение числа женщин репродуктивного возраста с ожирением в популяции способствует нарастанию случаев преэклампсии, а соответственно и случаев преждевременных родов, кесарева сечения, а также развития ожирения у потомства. У женщин с ожирением при беременности возникает уникальная ситуация, а именно появляется два новых иммунных органа – трофобласт и жировая ткань. Не известно, сочетание каких факторов будет вызывать развитие преэклампсии при ожирении у беременных женщин. Выделение таких факторов является важной научно-практической задачей акушерства.

Целью исследования было изучить роль некоторых медиаторов воспаления – фибриногена, лептина, в развитии преэклампсии, преэклампсии на фоне ожирения и преэклампсии при беременности, осложненной ожирением, но без повышения артериального давления и без протеинурии. Параллельно определяли щелочную фосфатазу, креатинин, белок в моче.

По данным Новосибирского городского перинатального центра количество женщин с ожирением среди беременных составляет около 8%. При беременности на фоне ожирения без артериальной гипертензии повышение щелочной фосфатазы составило около 10%; при преэклампсии средней степени тяжести повышение щелочной фосфатазы составило 44,7%; при тяжелой преэклампсии этот показатель составил 67,7%, т.е. в 1,5 раза выше, чем при преэклампсии средней степени тяжести. Наиболее высокие показатели протеинурии прослеживались при тяжелой преэклампсии. Уровень фибриногена как эндогенного лиганда толл-подобного рецептора при преэклампсии также был повышен, в то время как при беременности в сочетании с ожирением такого повышения не

наблюдалось. Уровень лептина при преэклампсии был повышен по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Уровень лептина при беременности, осложненной ожирением, также был повышен. Однако наиболее высокие цифры лептина регистрировались при преэклампсии, развивавшейся на фоне ожирения. Происхождение повышенного уровня лептина при этих патологиях не ясно, но наиболее вероятно его плацентарное и адипоцитарное происхождение. Относительный вклад плаценты и адипоцитов в повышение лептина не ясен. Однако очень высокие цифры лептина при преэклампсии в сочетании с ожирением по сравнению с преэклампсией на фоне нормального индекса массы тела говорит, что, возможно, более половины лептина синтезируют адипоциты. Лептин усиливает работу аминокислотных транспортеров на уровне плаценты, что можно рассматривать как один из механизмов макросомии у женщин с ожирением.

Таким образом, просматривается определенное повышение исследуемых показателей – щелочной фосфатазы, протеинурии, лептина, фибриногена, от беременности с ожирением к преэклампсии, что может быть полезным для более ранней диагностики преэклампсии.

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СОЧЕТАННОЙ С ДОРСОПАТИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА**

*Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Долгова Н.А.,  
Астраханцева Э.Л., Минина Н.Г., Коскина И.В., Сипполайнен О.В.  
НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Клиническая медицина в последние годы всё большее внимание уделяет проблеме коморбидности заболеваний. У людей трудоспособного возраста, как правило, выявляется сочетание нескольких соматических заболеваний. Понятие коморбидности отражает детерминированную возможность сочетания и патогенетического взаимодействия у больного нескольких нозологических форм. При сочетанной хронической неинфекционной патологии имеются общие этиологические факторы, которые обуславливают и общность некоторых звеньев патогенеза заболеваний. Артериальная гипертензия (АГ) как одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых

заболеваний в изолированной форме встречается все реже. Был проведен анализ встречаемости коморбидности среди пациентов клиники ФГБНУ «НИИЭКМ» за период 2003–2011 г.г. Объектом исследования были данные историй болезни 23310 больных: 9111 мужчин и 14199 женщин. Было показано, что частота сочетания АГ с дорсопатией позвоночника составляла 393,5 случая на 1000 пациентов. Сочетание АГ с дорсопатией – это не механическое сочетание разнородных патологических процессов, а закономерное проявление единой цепи целого ряда сложных взаимосвязанных нарушений на различных уровнях. Так, выделяют вертеброгенный механизм повышения АД, включая неврогенный и болевой, синдром позвоночной артерии. Изменение циркуляции в задних отделах мозга и стволовых структуры с развитием синдрома вертебро-базилярной недостаточности является этиопатогенетическим фактором развития гипертензивной реакции, нарушения вегетативной регуляции, микроциркуляции и, как следствие, развитие гипоксии. Показана взаимосвязь вертебральных и внутрисосудистых атеросклеротических нарушений в формировании сердечно-сосудистой патологии. Клинические данные показывают, что дорсопатия отягощает проявления АГ и способствует повышению резистентности к проводимой гипотензивной медикаментозной терапии.

В этой связи планируется разработка новой медицинской технологии, включающей диагностику, лечение и профилактику АГ сочетанной с дорсопатией, которая будет основываться на персонифицированном подходе с учетом синтропических аспектов развития патологических процессов. Диагностический блок медицинской технологии будет включать эхокардиографию и дуплексное сканирование сосудов шеи с оценкой скоростных показателей кровотока и степени извитости сонных и позвоночных артерий, толщину комплекса интима-медиа и степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления, спектральный анализ сердечного ритма, биохимическую диагностику нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции.

# **ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СОЧЕТАННОЙ С ДОРСОПАТИЕЙ ПОЗВОНОЧНИКА В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**

*Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Долгова Н.А.,  
Коскина И.В., Астраханцева Э.Л., Минина Н.Г., Сипполайнен О.В.  
НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Современная медицина сталкивается с новой проблемой, связанной с полиморбидностью патологических процессов, наличием у одного пациента одновременно нескольких нозологических форм. Количество таких больных в клиниках увеличивается, возрастают затраты на их лечение. Патогенетическое взаимодействие коморбидных патологий делает актуальным изучение особенностей их диагностики, лечения и профилактики, а также выявление наиболее часто встречающихся коморбидных состояний.

По данным, полученным при анализе 21932 историй болезни пациентов клиники ФГБНУ «Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины» за период с 2003 по 2014 г.г. проведен анализ встречаемости артериальной гипертензии в сочетании с дорсопатией шейного отдела позвоночника. Из обследованных больных, преимущественно жителей Новосибирской области, мужчин было 8050, женщин – 13882. Возрастной диапазон больных от 16 до 92 лет. Исследование было выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей (в пересмотре 59-ой Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации, Сеул, 2008 г). Для исследования использовали архивный метод, включавший анализ всех клинических диагнозов у каждого больного по классам и группам МКБ-10. Учитывался диагноз артериальной гипертензии и дорсопатии позвоночника, независимо был ли данный диагноз основной или сопутствующий.

В целом среди мужчин и женщин встречаемость артериальной гипертензии сочетанной с дорсопатией позвоночника возросла с 17,1% в 2003–2005 г.г. до 51,8% в 2012–2014 г.г. Встречаемость артериальной гипертензии без патологии позвоночника снизилась с 35,2% в 2003–2005 г.г. до 11,3% в 2012–2014 г.г. Тенденция возрастания встречаемости сочетания артериальной гипертензии с патологией позвоночника была более выражена среди женщин, чем среди мужчин. Так, среди женщин встречаемость сочетанной артериальной гипертензии с патологией позвоночника выросла с 17,8% до 54,3% ( $p<0,001$ ), а среди мужчин с 15,9% до 46,9% ( $p<0,001$ ). Причем, если

в 2003–2005 г.г. разница между мужчинами и женщинами была статистически незначимой –  $p=0,077$ , то в 2012–2014 г.г. более частая встречаемость сочетания артериальной гипертензии с патологией позвоночника была у женщин статистически значимо выше ( $p=0,036$ ), чем у мужчин. Статистически значимо более частая встречаемость сочетания артериальной гипертензии с патологией позвоночника среди женщин, чем среди мужчин, в 2012–2014 г.г. была во всех возрастных группах. Наибольшая встречаемость в 2012–2014 г.г. сочетания артериальной гипертензии с дорсопатией позвоночника была в возрастной группе старше 60 лет: у мужчин – 60,5%, у женщин 72,3%. В этой возрастной группе АГ без патологии позвоночника встречалась у мужчин в 23,1 %, а у женщин только в 5,3 % случаев.

Таким образом, возрастающая динамика встречаемости сочетания артериальной гипертензии сочетанной с дорсопатией позвоночника имеет гендерные и возрастные особенности, что должно учитываться при разработке новых медицинских технологий диагностики, лечения и профилактики у больных с данной коморбидной патологией.

## **ТЕХНОЛОГИЯ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СОЧЕТАННОЙ С ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

*Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Пегова С.В., Мацеевская Т.Р.,  
Долгова Н.А. Геворгян М.М., Минина Н.Г., Коскина И.В.,  
Астраханцева Э.Л., Обухов И.В.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

С целью разработки новой медицинской технологии диагностики артериальной гипертензии (АГ) сочетанной с патологией гепатобилиарной системы было обследовано 1172 больных АГ, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «НИИЭКМ», из них 410 мужчин и 762 женщин. Средний возраст обследованных пациентов составил  $60,3 \pm 10,4$  года. Обследуемым проводилось дуплексное сканирование сосудов шеи на ультразвуковых аппаратах VIVID 3 и VIVID 9 (США), суточное мониторирование артериального давления (АД) прибором BPLab (Россия), определение концентрации в сыворотке крови общего холестерина, липопротеидов, триглицеридов, с расчетом коэффициента атеро-

генности проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Оценивались особенности скоростных показателей кровотока, толщины комплекса интима-медиа, наличия атеросклеротического поражения каротидных артерий. Для верификации диагноза эссенциальной АГ были использованы рекомендации экспертов ВОЗ (1999 г.), Всероссийского научного общества кардиологов (2008, 2010 г.г.). По результатам клинико-лабораторной и функциональной диагностики больные были разделены на 2 группы: I – 525 обследованных с АГ и гепатобилиарной патологией (по МКБ 10 классы заболеваний K73, K75, K76, K80–87); II – 647 обследованных с АГ без гепатобилиарной патологии.

Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) большие значения пиковой систолической скорости кровотока ( $V_{ps}$ ) внутренних сонных артерий (ВСА) были в первой группе обследованных: правой ВСА –  $84,8 \pm 1,5$  см/с, левой ВСА –  $83,3 \pm 1,4$  см/с, – по сравнению со второй группой, где средние значения пиковой систолической скорости кровотока правой ВСА были  $75,0 \pm 1,4$  см/с, левой ВСА –  $74,8 \pm 1,5$  см/с. В группе больных АГ без сопутствующей гепатобилиарной патологии определялись значимые ( $p < 0,05$ ) прямые коэффициенты корреляции ( $r = 0,22$ – $0,24$ ) скоростных показателей кровотока в сонных артериях со средними значениями АД в дневной и ночной периоды по данным суточного мониторирования, что отличало их от обследованных больных первой группы. Большие величины показателей толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ОСА) были у больных АГ с сочетанной гепатобилиарной патологией ( $1,20 \pm 0,10$  мм справа и  $1,23 \pm 0,11$  мм слева) по сравнению с обследованными больными АГ без сопутствующей гепатобилиарной патологии ( $1,16 \pm 0,10$  мм справа и  $1,16 \pm 0,12$  мм слева). В группе больных АГ с сочетанной гепатобилиарной патологией определялись значимые прямые коэффициенты корреляции ( $p < 0,05$ ) пиковой систолической скорости кровотока правой ( $r = 0,61$ ) и левой ( $r = 0,58$ ) ОСА и коэффициента атерогенности. Такие закономерности не были характерны для обследованных больных второй группы.

Таким образом, использование дуплексного сканирования сосудов шеи в технологии комплексной диагностики у больных АГ с сопутствующей гепатобилиарной патологией позволяют выявлять изменения комплекса интима-медиа, гемодинамически значимые изменения кровотока ВСА, которые имеют существенное клинико-прогностическое значение при данной нозологической синтропии.

# **СПОСОБ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОРСОПАТИЕЙ СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

<sup>1</sup> Полякова М.Г., <sup>1</sup> Николаев Ю.А., <sup>1,2</sup> Митрофанов И.М.,

<sup>1,2</sup> Долгова Н.А., <sup>1,3</sup> Баева Е.Г., <sup>1</sup> Богданкевич Н.В., <sup>1</sup> Геворгян М.М.,

<sup>1</sup> Лушева В.Г., <sup>1</sup> Маркова Е.Н., <sup>1</sup> Чаплыгина В.В.,

<sup>1</sup> Антонов Д.А., <sup>1</sup> Добровольская Н.П., <sup>1</sup> Астраханцева Э.Л.,

<sup>1</sup> Сипполайнен О.В.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

В терапевтической клинике в большинстве случаев встречаются больные с наличием нескольких нозологических форм, т.е. полиморбидностью, что является проблемой в организации диагностики и их лечения, оценки тяжести состояния, «маскированием» разных нозологий, сходными синдромами, ухудшением прогноза развития заболеваний и сложностями проведения их комплексной вторичной и третичной профилактики. У этой категории больных усложняется выбор тактики и средств лечения, увеличиваются финансовые затраты, либо при следовании стандартам обязательной медицинской помощи пациентом этой категории не достигаются целевые результаты. Как следствие, отсутствие внимания к этим факторам сопряжено со снижением приверженности пациентов к лечению из-за его низкой эффективности, что приводит к снижению качества жизни.

Был проведен анализ встречаемости дорсопатии, сочетанной с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЗВОЖКТ). Верификацию диагноза у обследованных пациентов осуществляли в условиях стационара с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. Учитывали все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов МКБ. Кодировку заболеваний осуществляли в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Наличие дорсопатии и заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта учитывали и в качестве основного, и в качестве сопутствующих заболеваний. В соответствии с МКБ-10 дорсопатия относилась к классам болезней M42.1, M47.2, M51.1, M54.1, а заболевания верхних отделов желу-

дночно-кишечного тракта – к классам K21, K21.0, K21.9, K29.3, K29.4, K29.8. Из клинической выборки в 27929 пациентов дорсопатии, сочетанные с ЗВОЖКТ, были выявлены у 815 больных., что указывает на достаточно высокую частоту встречаемости данных сочетаний нозологий. Наличие общих клинических и патогенетических компонентов в возникновении и развитии поражении позвоночника и ЗВОЖКТ (гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь в стадии ремиссии, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь) обосновывает необходимость разработки комплексной терапии, включающей кроме медикаментозного лечения и немедикаментозную терапию (электростимуляцию на позвоночник, магнитотерапию и др.), что, исходя из общности патогенеза данной коморбидности, позволит корректировать сложные нарушения вегетативной регуляции, проявления воспаления и оптимизировать лечение болевого синдрома. Предлагаемый подход к комплексному лечению у больных с данным сочетанием нозологических форм позволит разработать новую медицинскую технологию, направленную на уменьшение полипрагмазии, увеличение периодов ремиссии как по одному, так и по другому заболеванию, снижение потерь нетрудоспособности.

## **ЭКОЛОГИЯ ВИРУСА ГРИППА В ПОПУЛЯЦИЯХ ДИКИХ ПТИЦ СЕВЕРНОГО КАЗАХСТАНА**

***Пономарёв Д.В.,<sup>2</sup> Шаршов К.А.,<sup>1</sup> Ибраев Д.О.,<sup>1</sup> Исакаев Е.М.,  
<sup>2</sup> Шестопалов А.М.***

*<sup>1</sup> Павлодарский государственный педагогический институт,  
Павлодар, Республика Казахстан*

*<sup>2</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Вирус гриппа А (ВГА) был изолирован от большого числа видов животных, включая свиней, лошадей, морских млекопитающих, хищников и от множества видов диких и домашних птиц. При этом дикие птицы рассматриваются как главный резервуар вируса гриппа А в природе и источник новых генетических сегментов для различных млекопитающих, включая человека. Вирусы гриппа А разделены на субтипы на основании различия двух поверхностных гликопротеинов: гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (НА). Шестнадцать различных НА и девять НА было описано у вирусов гриппа птиц.



В результате работы в рамках международного сотрудничества Павлодарского государственного педагогического института (Республика Казахстан) и НИИ экспериментальной и клинической медицины (Новосибирск, Россия) в 2014 г. было выделено 3 уникальных изолята вируса гриппа от диких водоплавающих птиц на территории Павлодарской области. Проведен анализ эпизоотической ситуации, а также оценены риски распространения вируса гриппа животных на территории Центральной Азии. Проведен сравнительный анализ результатов изучения биологического разнообразия вируса гриппа А в популяциях диких птиц на исследуемой территории в период за последнее десятилетие.

Определены основные молекулярные маркеры биологических свойств вируса. Доклад содержит детальный сравнительный филогенетический анализ, а также анализ молекулярно-биологических маркеров и антигенных свойств.

## **АДАПТАЦИЯ ПАНДЕМИЧНОГО ВИРУСА ГРИППА H1N1**

### **НА МЫШАХ ЛИНИИ BALB/C, C57BL/6Z**

<sup>1,2</sup> Прокопьева Е.А., <sup>2</sup> Глушенко А.В., <sup>1</sup> Сайфутдинова С.Г., <sup>2</sup> Сивай М.В.,

<sup>3</sup> Альховский С.В., <sup>3</sup> Щетинин А.М., <sup>3</sup> Щелканов М.Ю.,

<sup>1</sup> Шестопалова Л.В., <sup>1,2</sup> Шестопалов А.М.

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет,

<sup>2</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск;

<sup>3</sup> НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, Москва, Россия

В связи с продолжающейся циркуляцией вируса гриппа А(H1N1)pdm09 и возможностью усиления его патогенных свойств для людей представляет интерес изучение изменения биологических свойств данного патогена при его адаптации к организму млекопитающих. При повторных пассажах на мышах линии BALB/c и C57BL/6z нами были получены адаптированные варианты вируса А(H1N1)pdm09, вызывающие 100% гибель животных.

Обнаружили, что увеличение патогенности адаптированных вариантов сопровождалось 19 аминокислотными заменами в белках HA(E172G, G239D), NA(I357V, L443I, T367I), NS2(M235V) и в белках рибонуклеопротеинового комплекса PB1(L50S, S233R, R586K, P605H), PB2(G158E, S279F, S317L, R482K, T689A, I690V), NP(N375D), а также возникновением факультативного неструктурного белка PB1-F2(Q19). Штамму, полученному

путём адаптации на мышах линии BALB/c (BALB/c-MA), свойственны более высокие патогенетические характеристики по сравнению со штаммом, полученным на мышах линии C57BL/6z (C57BL/6z-MA). Штамм BALB/c-MA был получен за 7 пассажей со значением ЛД<sub>50</sub>=10<sup>3,0</sup>, а штамм C57BL/6z-MA – за 12 пассажей со значением ЛД<sub>50</sub>= 10<sup>-1,1</sup>.

В легких под воздействием обоих адаптированных вариантов вируса гриппа развивается интерстициальная пневмония, при этом отмечается большая степень воспалительного процесса при инфицировании штаммом BALB/c-MA. С целью выявления особенностей течения гриппозной инфекции у мышей различных генетических линий было проведено перекрестное инфицирование: мышей линии C57BL/6z заражали штаммом BALB/c-MA, а мышей линии BALB/c – штаммом C57BL/6z-MA. Результат показал, что штамм BALB/c-MA является высоко летальным вирусом не только для мышей линии BALB/c, но и для другой инбредной линии мышей C57BL/6z, в то время как штамм C57BL/6z-MA не является патогенным для мышей линии BALB/c.

Таким образом, проведённый анализ показал, что пандемический вирус гриппа A(H1N1)pdm09 способен быстро адаптироваться к любой популяции лабораторных мышей, у которых он циркулирует, вызывая 100% летальность благодаря стохастическому накоплению аминокислотных замен в геноме. Однако не во всех случаях адаптированный вариант может проявлять свои высоко летальные и патогенные свойства на другой экспериментальной модели животных. Вирулентные характеристики адаптированного штамма могут отличаться при экспериментальной инфекции на различных генетических линиях лабораторных мышей.

## **ТЕСТИРОВАНИЕ АУТОФАГИИ ГИПОТОНИЧНОЙ ОБРАБОТКОЙ ЛИЗОСОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ОРГАНИЗМ**

*<sup>1</sup> Пупышев А.Б., <sup>1</sup> Филюшина Е.Е., <sup>1</sup> Айдагулова С.В., <sup>2</sup> Короленко Т.А.*

*<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,*

*<sup>2</sup> НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия*

Интерес исследователей к аутофагии связан с тем, что она является не только универсальной реакцией защиты клеток от повреждения и дегене-

рации, но и способна продлить жизнь клеток и организма в целом (Harrison et al., 2009). Слежение за аутофагией возможно множеством приемов, включающим электронную микроскопию, флуоресцентную микроскопию и иммуногистохимию маркеров, радиоизотопную оценку деградации долгоживущих белков, вестерн-блоттинг маркеров аутофагии белков LC3-II и p62, оценкой аутофагии по тесту осмотической повреждаемости органелл, оценкой секвестрации цитоплазматических компонент, тестированием их локализации в аутофаголизосомах и т.д. (Klionsky et al., 2008; Mizushima et al., 2010). Рекомендуются комплексное исследование аутофагии несколькими различными технологиями.

В настоящем исследовании изучили индукцию аутофагии в печени мышей голоданием животных и следили за осмотической повреждаемостью лизосом при действии индуктора гиперлипидемии и липидоза печени полоксамера Р-407. Повреждаемость мембран лизосом оценивали инкубацией лизосом гомогената печени в гипотоничной среде (0, 125 и 0.083 М сахарозы) и определением свободной активности  $\beta$ -галактозидазы. Препараты печени анализировали также средствами световой и электронной микроскопии.

У нормальных мышей свободная активность  $\beta$ -галактозидазы составляла 17,7% и возрастала на 30% при гипотоничной обработке (0,125 М сахароза, 30 мин). Полоксамер Р-407 вызывал существенный рост свободной активности (до 28%) и повреждаемости лизосом (до 42,3%), что указывает на возможную дестабилизацию мембран лизосом и стимуляцию образования вторичных лизосом. Совместное воздействие голодания (2 суток) и полоксамера (1 сутки) привело к выраженному повреждению мембран лизосом (38,1%) при неизменной осмотической чувствительности лизосом (30,8%). По-видимому, возможности тестирования смены популяционного состава лизосом ограничены высокими контрольными значениями свободной активности лизосомных ферментов. Результаты биохимическими исследований подкрепляются морфологическими и электронномикроскопическими данными.

# **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ СТРЕСС-ЗАВИСИМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ НИСАГ**

*Редина О.Е., Федосеева Л.А., Абрамова Т.О., Климов Л.О.,  
Смоленская С.Э., Ефимов В.М., Маркель А.Л.*

*Институт цитологии и генетики СО РАН,*

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Артериальная гипертония – одно из самых распространенных заболеваний человека. Значимую роль в ее развитии играют нейрогенные механизмы. Норадренергические нейроны, находящиеся в стволе мозга, имеют связи со многими структурами мозга и оказывают влияние на регуляцию мозгового кровотока. Значительная роль симпатической нервной системы в регуляции уровня артериального давления широко показана при изучении человека и животных моделей экспериментальной гипертонии.

Настоящая работа была проведена с целью выявления центральных молекулярно-генетических механизмов развития артериальной гипертонии у крыс линии НИСАГ с наследуемой индуцируемой стрессом артериальной гипертонией.

Работа проводилась методом сравнительного изучения транскриптома (RNA-Seq) в стволе мозга (продолговатый мозг и мост) гипертонивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG (Wistar Albino Glaxo). В каждой группе было проанализировано по 3 животных в возрасте 3-х месяцев. Технологическая часть эксперимента и первичный биоинформатический анализ проводили с участием ЗАО «Геноаналитика» (Москва, РФ). Для выявления дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) использовался пакет программ Cufflinks. В работе применены Web-инструмент DAVID (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>) для функциональной аннотации ДЭГ, база данных KEGG (<http://www.genome.jp/kegg/>) для выявления метаболических путей с участием ДЭГ, и база данных Rat Genome Database (RGD, <http://rgd.mcw.edu/>) для определения ДЭГ, ассоциированных с заболеваниями нервной системы, с гипертонией и рядом заболеваний, сопутствующих развитию гипертонии. С помощью методов многомерной статистики были выявлены гены, дающие максимальный вклад в межлинейные различия по изучаемым признакам.

Было выявлено 185 генов, дифференциально экспрессирующихся в стволе мозга крыс НИСАГ и WAG. Функциональная аннотация позволила идентифицировать ДЭГ, контролирующие биосинтез стероидных гормонов. Среди них были гены, известные как ключевые в цепи биосинтеза альдостерона. Эти гены имели повышенный уровень экспрессии мРНК в стволе мозга гипертензивных крыс НИСАГ. Выявлена многочисленная группа генов, ассоциированных с ответом на стресс, а также на эндогенный (гормональный) и внешний стимулы. Также найдены ДЭГ, участвующие в контроле циркуляции крови, регуляции мышечного сокращения и регуляции ионного транспорта, то есть тех функций, которые могут принимать участие в системе контроля изменений, сопровождающих развитие гипертензии у крыс НИСАГ. Среди ДЭГ имеются 19 генов, аннотированных в базе данных RGD как гипертензивные, и 39 генов, ассоциированных с заболеваниями нервной системы. Выявлены гены, которые могут регулировать окислительно-восстановительные процессы, химический гомеостаз и функции иммунной системы. Среди генов, дающих максимальный вклад в межлинейные различия, найдены 18 генов, участвующих в контроле развития нервной системы. Полученные результаты указывают на наличие множественных изменений в уровне транскрипции генов в стволе мозга гипертензивных крыс НИСАГ, что может лежать как в основе развития патологии, так и являться ее следствием.

**Работа поддержана грантом РФФИ №14–15–00118**

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗ: ИММУНОМОРФОЛОГИЯ ЛИМФОЦИТОВ.**

***Робинсон М.В.***

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, Россия*

Межсистемные взаимодействия играют важную роль в осуществлении функций организма. Механизмы действия отдельных звеньев систем и их взаимовлияния находят широкое применение в исследованиях настоящего времени.

Щитовидная железа принимает участие в развитии организма, а также в регуляции ряда метаболических процессов. Данные экспериментального гипер- и гипотиреоза и их воздействие на иммунную систему немногочисленны и противоречивы.

Целью работы было изучить иммуноморфологические особенности лимфоцитов при 1) гипертиреозе (введение тироксина); 2) гипертиреозе, вызванном длительным введением калия йодида (KJ); 3) гипотиреозе (введение ингибитора тироксина – мерказолила).

Объектом исследования служили мыши линии СВА, самцы, в возрасте 2–3 месяца. Животные получали тироксин (L-thyroxin, Berlin Chemie) *per os* в дозе 5 мкг на животное ежедневно в течение двух недель, или мерказолил (ООО фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) *per os* в дозе 0.1 мг на одно животное ежедневно в течение двух недель. Для получения гипертиреоза мышам линии СВА вводили *per os* раствор KJ (0.06 г/кг) ежедневно в течение трех недель (Северова и др., 2006).

У животных определяли содержание в плазме крови гормонов тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) (радиоиммунный метод), вес и клеточность лимфоидных органов, активность ферментов, содержание ДНК лимфоцитов крови и лимфоидных органов, количество основных субпопуляций лимфоцитов (метод проточной цитофлуориметрии), гуморальный иммунный ответ в селезенке (бляшкообразующие клетки (БОК)).

Содержание Т3 и тироксина снижалось в плазме крови под действием мерказолила, введение тироксина вызывало повышение тироксина в плазме крови. Введение мерказолила и тироксина приводило к изменению веса и клеточности лимфоидных органов, активности дегидрогеназ в лимфоцитах крови, параметров ДНК, количества основных субпопуляций в лимфоцитах крови и лимфоидных органов. В тимусе под действием мерказолила повышалось абсолютное количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток, а под действием тироксина повышалось количество CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток. Оба фактора приводили к увеличению количества БОК в селезенке.

Введение KJ приводило к повышению количества общего тироксина. Выявлены определенные изменения иммуноморфологических параметров у опытных животных. Под действием KJ повышались вес и клеточность тимуса и селезенки. Не оставались неизменными при данной модели гипертиреоза также активность ферментов и гуморальный иммунный ответ.

Таким образом, гипо- и гипертиреоз приводят к изменению веса и клеточности лимфоидных органов, активности ферментов и содержания ДНК, основных субпопуляций Т клеток, увеличению количества БОК в селезенке. Полученные результаты могут свидетельствовать как о перераспределении субпопуляций иммунокомпетентных клеток, так и об изменении при гипер- и гипотиреозе процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза, миграции, активации.

# **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛАТОНИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

<sup>1</sup> *Рудницкая Е.А., <sup>2</sup> Максимова К.Ю.*

<sup>1</sup> *Институт Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск;*

<sup>2</sup> *Сибирский Государственный Медицинский Университет, Томск, Россия*

Болезнь Альцгеймера (БА) – самое распространённое нейродегенеративное заболевание, которое становится причиной деменции на фоне атрофических изменений мозга. Заболеваемость БА растёт по мере увеличения продолжительности жизни и старения населения развитых стран. В этой связи исследования фундаментальных механизмов БА и разработка основанных на их знании патогенетически обоснованных способов профилактики приобрели особую актуальность. Перспективным в профилактике БА представляется использование мелатонина, эффективность которого доказана в профилактике целого ряда ассоциированных со старением заболеваний. Для исследований в этом направлении необходимы адекватные биологические модели, примером которых являются преждевременно стареющие крысы OXYS, у которых уже в молодом возрасте развиваются признаки наиболее распространённой спорадической формы БА.

Целью работы было изучить возрастную динамику структурно-функциональных изменений нейронов гиппокампа, содержания нейротрофических факторов и их рецепторов в гиппокампе крыс OXYS и Вистар; оценить способность мелатонина предупреждать развитие нейродегенеративных изменений и нарушения поведения у крыс OXYS.

Работа выполнена на 200 крысах-самцах линий OXYS и Вистар в возрасте 20 дней, 3, 4, 7, 12, 18 и 22 мес. Для оценки профилактического приёма мелатонина животные получали мелатонин («Melaxen», Unifarm, USA) по 0,04 мг/кг ежедневно с возраста 1,5 до 4 мес. Методами световой микроскопии оценивали состояние нейронов полей CA1 и CA3 гиппокампа и зубчатой извилины. Содержание BDNF, TrkB, phTrkB и VEGF в гиппокампе крыс исследовали методами иммуноферментного анализа и вестерн-блот анализа. Уровень тревожности крыс оценивали в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», двигательную и исследовательскую активность – в тесте «Открытое поле», способность к обучению и память – в тесте «Восьмирукавный радиальный лабиринт». Статистическую обработку

результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA (версия 6.0).

Результаты показали, что в возрасте 20 дней крысы OXYS не отличались от крыс Вистар по исследуемым параметрам (количество изменённых и погибших нейронов, содержание BDNF, TrkB, phTrkB и VEGF в гиппокампе). К возрасту 4 мес. у крыс OXYS развивалось нарушение поведения на фоне нейродегенеративных изменений: деструктивных изменений нейронов и нарушения нейротрофического обеспечения мозга. С возрастом нейродегенеративные изменения в гиппокампе крыс OXYS прогрессировали и сопровождались снижением уровня BDNF, VEGF, phTrkB/TrkB и значительными поведенческими и когнитивными нарушениями. Приём мелатонина замедлил дегенеративные изменения нейронов и предупредил компенсаторное увеличение уровня BDNF в гиппокампе, предупредил рост тревожности и снижение моторно-исследовательской активности, замедлил снижение способности к обучению у 4-месячных крыс OXYS, не оказывая влияния на исследуемые параметры крыс Вистар.

Таким образом, наши результаты продемонстрировали способность мелатонина замедлять развитие нейродегенеративных процессов и восстанавливать нарушенный баланс нейротрофинов, улучшая когнитивную функцию при развитии признаков БА.

**Работа поддержана грантом РФФИ №15-04-01938**

## **КОМПЕНСАТОРНО-АДАПТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СУСТАВНОМ ХРЯЩЕ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ**

*Русова Т.В., Строкова Е.Л., Корель А.В., Воронаева А.А.,*

*Щелкунова Е.И.*

*Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна,  
Новосибирск, Россия*

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное хроническое, прогрессирующее, системное заболевание суставов. Основной чертой патологии является разрушение внеклеточного матрикса суставного хряща и, в конечном итоге, его потеря. В результате изменения конгруэнтности суставных поверхностей в коленном суставе происходит перераспределение биомеханической нагрузки и возникают топографические зоны, в которых хрящ ис-



пытывает биомеханические нагрузки разной степени интенсивности. Мы предполагаем, что дегенеративные процессы в хряще разных топографических зон выражены с разной степенью интенсивности при сохранении жизнеспособности клеток и потенциала репарации. Целью исследования было провести сравнительный анализ морфологической структуры, биохимических и молекулярно-генетических особенностей хряща топографических зон коленного сустава больных ОА III-IV стадии.

Образцы хряща коленного сустава больных ОА III-IV стадии (60–70 лет) отбирали во время операции эндопротезирования с заднего края внутреннего мыщелка бедра (ВМБ), латерального (ЛМ) и медиального мыщелка (ММ) большой берцовой кости. Исследовали морфологическую структуру хрящей топографических зон, фенотипические особенности клеток в отношении продукции протеогликанов (ПГ), экспрессию генов ПГ, коллагена I и II типа, белков пролиферации и дифференцировки.

Морфология хряща топографических зон существенно различается по степени фиброзных изменений, выраженность которых коррелирует с интенсивностью биомеханической нагрузки: в зонах ВМБ и ЛМ сохраняется структура гиалинового хряща с признаками локальных дегенеративных изменений. В зоне ММ обнаружена фиброзная ткань. Наибольшее количество клеток обнаружено в зоне ВМБ, наименьшее – в зоне ММ. В зонах ЛМ и ММ обнаружены кластеры пролиферирующих малодифференцированных клеток. Активность синтетических процессов в тканях зон проявляются в накоплении «свободных» ПГ, которые выделяются из ткани физиологическим раствором. Их наибольшее относительное количество обнаружено в хряще зоны ЛМ, в зонах ВМБ и ММ их количество одинаково низкое. Качественный состав углеводной части ПГ – гликозаминогликанов (ГАГ), специфичен для каждой из зон по соотношению содержания хондроитин- и кератансульфата (ХС и КС). Содержание КС увеличивается от зоны ВМБ к ММ. Экспрессия основных ПГ и коллагена, характерных для гиалинового хряща, также как белков дифференцировки и пролиферации сохраняется в клетках всех топографических зон.

Морфологические изменения можно характеризовать как адаптацию ткани к новым условиям функционирования. Суть адаптации заключается в структурной перестройке хрящевой ткани, определяемой изменением метаболических процессов в ткани. На фоне изменения метаболизма в условиях продолжающейся нагрузки и недостаточного поступления кислорода и метаболитов развиваются дистрофические нарушения, прежде всего, в наиболее нагружаемой зоне, в которой хрящ представлен в виде фиброз-

ной ткани. В хряще этой зоны содержание ПГ снижено, среди ГАГ преобладает КС. Но синтетический потенциал в клетках всех зон сохраняется. Содержание «свободных» ПГ в хрящах из зон ЛМ и ММ коррелирует с количеством клеток, а не их синтетической активностью.

## **НЕФРОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ У ДЕТЕЙ МИРНИНСКОГО РАЙОНА ЯКУТИИ**

<sup>1,2</sup> *Рябиченко Т.И.,* <sup>1</sup> *Скосырева Г.А.,* <sup>2</sup> *Тимофеева Е.П.,* <sup>2</sup> *Карцева Т.В.,*  
<sup>1</sup> *Косьянова Т.Г.,* <sup>2</sup> *Кулакова Ю.В.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Нефрологическая патология занимает существенное место среди болезней детского возраста. При росте общей заболеваемости детей хроническая нефрологическая патология увеличилась за последние годы и имеет тенденцию к дальнейшему распространению (М.С.Игнатова и др., 2010).

Целью исследования было изучить частоту врожденных аномалий и пороков развития почек и мочевыводящих путей, их роль в формировании хронической нефрологической патологии у детей и подростков Мирнинского района Якутии. Комплексное обследование детей, наряду с общепринятыми методами, включало проведение функциональных почечных проб (проба Зимницкого, Реберга) и инструментальные методы исследования: УЗИ почек и мочевого пузыря, экскреторную урографию, цистоскопию, цистографию, изотопную радиографию и сцинтиграфию, по показаниям другие методы исследования.

За период с 1994 по 2014 годы было обследовано и пролечено в детских стационарах Новосибирска 2273 ребенка, постоянно проживающих в Мирнинском районе Якутии, в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Наибольшую группу составили пациенты 7–12 лет. В качестве основного заболевания патология органов мочевой системы была выявлена у 544 (23,93%), в качестве сопутствующего – у 236 (10,38 %) пролеченных детей. Медико-биологический анамнез показал, что у 37,7% детей родители страдали различными заболеваниями мочевой системы, причем в 35,1% – это были матери. Патологическое течение беременности отмечено у 79,9% матерей. Комплексное обследование детей показало высокий процент врожденных аномалий и пороков развития

мочевыводящей системы (пиелозктазии, гидрокаликоз, гидронефроз, уретерогидронефроз, полное и неполное удвоение чашечно-лоханочной системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гипоплазию, агенезию, поликистозы почек, подковообразную почку, нефроптозы и др.). Гидронефроз и уретерогидронефроз чаще наблюдали у мальчиков, а удвоение мочевых путей и аномалии почек чаще наблюдали у девочек. Анализ структуры нефрологических заболеваний показал, что у 84,1% обследованных диагностировали инфекции мочевыводящих путей в виде острого и хронического цистита, вторичного хронического пиелонефрита, который, в основном, развивался на фоне obstructивных аномалий почек с нарушением пассажа мочи, а также на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса и дисметаболической нефропатии. У 15,9% обследованных наблюдали тубулоинтерстициальный нефрит и различные формы хронического гломерулонефрита. Тубулоинтерстициальный нефрит протекал на фоне дисметаболической нефропатии, чаще оксалатно-кальциевой кристаллурии. Хроническая почечная недостаточность зафиксирована у мальчиков – подростков с двусторонним уретерогидронефрозом (3,4%). Всем детям осуществляли комплексное лечение. Оперативное вмешательство проведено в 18,1% случаев.

Таким образом, анализ госпитальной заболеваемости детей и подростков показал, что нефрологическая патология наблюдалась у каждого четвертого (23,93%) ребенка. Врожденные аномалии и пороки развития имели больше половины детей. В структуре заболеваний преобладал вторичный хронический пиелонефрит.

## **«ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ МАРШ» У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

*<sup>1,2</sup> Рябиченко Т.И., <sup>2</sup> Тимофеева Е.П., <sup>1</sup> Скосырева Г.А., <sup>2</sup> Карцева Т.В.*

*<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

*<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

В отечественной литературе используют такие термины, как «соединительно-тканная дисплазия», «наследственная коллагенопатия», «недиф-

ференцированная дисплазия соединительной ткани» (НДСТ), неклассифицируемый фенотип (НКФ) наследственных нарушений соединительной ткани, которые с патогенетической точки зрения действительно верно отражают системность вовлечения соединительной ткани при описываемом состоянии. Данная патология встречается с частотой 26–80% и проявляется гетерогенным набором фенотипических признаков, которые, однако, не укладываются ни в одно из попавших в классификационные рубрикаторы дифференцированных заболеваний соединительной ткани (Кадурина Т.И., 2009, Нечаева Г.И., Друк И.В. и др., 2011)

Целью исследования было сравнить степень выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков в зависимости от возраста. Было обследовано 575 учащихся лица (280 мальчиков, 295 девочек) от 15 до 17 лет и 550 учащихся общеобразовательных школ (300 мальчиков и 250 девочек) в возрасте от 7 до 17 лет. Всех детей осматривали педиатр, окулист, хирург; им проводили УЗИ внутренних органов, сердца, органов малого таза с использованием диагностического алгоритма по внешним и внутренним признакам НДСТ (Тимофеева Е.П., 1996).

Частота встречаемости дисплазии соединительной ткани у детей и подростков оказалась высокой. У подростков из общеобразовательных школ она составила 33%, а у учащихся лица – 53 %. Обращает внимание на себя прогрессивное увеличение числа вовлекаемых в процесс органов и систем с возрастом (наличие одного хронического заболевания у детей младшего возраста и нескольких хронических заболеваний у подростков). Характерна полиорганность поражения. Следующей особенностью можно считать ухудшение степени тяжести уже установленного хронического заболевания. Если у детей младшего возраста с наличием врожденной аномалии развития желчного пузыря (перегиб шейки) был выставлен диагноз аномалия развития желчного пузыря и/или дискинезия желчевыводящих путей, то у подростков с подобной аномалией уже диагностировали хронический холецистит. У детей младшего школьного возраста стоял диагноз: врожденная аномалия развития почек (пиеложктазии), а у детей старшего школьного возраста практически у всех (97%) – вторичный хронический пиелонефрит. Нарушение осанки встречалось у 100% детей, но у подростков диагностировали сколиозы, распространенный остеохондроз. У детей младшего возраста у 39% встречались гемодинамически незначимые пролапсы клапанов, а у подростков пролапсы протекали с разной степенью регургитации (28%). Миопия у детей младшего возраста встречалась у 5%, у подростков лица – у 27%.

Проведенное многолетнее исследование позволяет использовать термин «диспластический марш», который свидетельствует о нарастающем течении диспластического процесса с возрастом пациента. Степень выраженности дисплазии предопределяет частоту и время появления необратимых инвалидизирующих последствий соединительнотканной перестройки, обуславливает необходимость разработки необходимых своевременных и современных лечебно-профилактических мероприятий для этой категории детей и подростков.

## **АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОДРОСТКОВ**

<sup>1,2</sup> *Рябиченко Т.И.,* <sup>2</sup> *Тимофеева Е.П.,* <sup>1</sup> *Скосырева Г.А.,* <sup>2</sup> *Карцева Т.В.,*  
<sup>1,2</sup> *Митрофанов И.М.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Результаты специальных углубленных исследований свидетельствуют о том, что со здоровьем детей подросткового возраста сложилась неблагоприятная ситуация. Нужно подчеркнуть следующие особенности негативных изменений здоровья школьников в современных условиях: стремительный рост числа хронических социально значимых болезней, снижение показателей физического развития, увеличение числа психических отклонений и пограничных состояний, а также заболеваний репродуктивной системы (Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., 2011).

Целью исследования было выявить вероятные предикторы формирования хронической соматической патологии у подростков 15–17 лет по данным комплексного обследования. Проведено обследование 150 подростков (75 девочек и 75 мальчиков) 15–17 лет, проживающих в Новосибирске. Подростки проходили полное комплексное обследование соматического, репродуктивного и психологического здоровья. Анкетирование проводили с использованием валидизированных опросников: «Стиль жизни», краткий личностный опросник Айзенка в адаптации Князева Г.Г., краткий личностный опросник

Грея-Уильсона в адаптации Князева Г.Г., тест Равена, список индивидуальных особенностей ребенка (СИОР), опросник использования компьютера и интернета, опросник «Сильные стороны и трудности ребенка» (ССТ), тест-экспресс Наймушиной А.Г. Для моделирования применяли метод логистической регрессии с пакетом статистических программ STATISTICA v.7.0.

Результаты анализа предикторов риска развития хронической соматической патологии среди переменных, которые составили более 3000, разделили на три группы: не оказывающие влияния, понижающие и повышающие риск развития хронической патологии. Из всех выявленных предикторов хронической патологии для моделирования отдельно для мальчиков и девочек были отобраны показатели, имеющие достоверные отношения шансов. Используя метод пошагового исключения независимых переменных, были получены логистические классификационные модели оценки вероятности риска хронической патологии у подростков в зависимости от пола. Положительными считались результаты, близкие к единице.

Для использования данного метода необходимо проводить комплексное обследование каждого подростка, включающее не только оценку соматического, репродуктивного, но и психологического здоровья. На основании полученных данных можно рассчитать по формуле вероятность риска развития хронической патологии и соответственно разработать индивидуальные меры профилактики. Организация помощи должна основываться на представлениях о развитии выявленных расстройств, являющихся, по существу, болезнями адаптации.

## **ЦЕНТИЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПОДРОСТКОВ 15–17 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВОСИБИРСКЕ**

<sup>1,2</sup> *Рябиченко Т.И.,* <sup>2</sup> *Тимофеева Е.П.,* <sup>1</sup> *Скосырева Г.А.,* <sup>2</sup> *Карцева Т.В.,*  
<sup>2</sup> *Казанина О.Н.,* <sup>2</sup> *Дерягина Л.П.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*  
<sup>2</sup> *Новосибирский государственный медицинский университет,*  
*Новосибирск, Россия*

Физическое развитие является одним из показателей уровня здоровья населения. Физическое развитие отражает процесс формирования орга-

низма на отдельных этапах постнатального онтогенеза (индивидуального развития), когда наиболее интенсивно генотипический потенциал преобразуется в фенотипические проявления. Отклонение от нормы показателей физического развития является первым важным проявлением как нарушения функционального состояния организма ребенка, так и уже имеющегося у него заболевания (Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А., 2012) .

Целью исследования было изучить основные параметры физического развития подростков 15–17 лет, проживающих в Новосибирске, и составить центильные таблицы. Решение поставленной цели осуществили на основе результатов обследования с 2000 по 2013 годы 2015 детей старшего (15–17 лет) подросткового возраста (1080 мальчиков и 935 девочек), проживающих в Новосибирске. Индивидуальную оценку физического развития проводили по методам и нормативам, разработанным и используемым в педиатрии (соматоскопическим, антропометрическим и центильным). Статистические расчеты выполнены на базе пакетов прикладных программ SAS (STATISTICA v.7.0) и SPSS параметрическими и непараметрическими методами.

При сравнении роста, массы тела, окружности грудной клетки у мальчиков и девочек 15–17 лет с данными общепринятых стандартов оказалось, что большинство показателей у новосибирских подростков превышают рекомендованные. На основании собственных полученных данных антропометрии были обновлены центильные таблицы, которые позволяют оценить показатели роста, массы тела и окружности грудной клетки мальчиков и девочек подросткового возраста от 15 до 17 лет. Центильный метод основан на процентном распределении частот встречаемости величин того или иного признака. При оценке показателей физического развития обычно используют 7 центилей: 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97, которые отражают значения признака. Колонки таблицы указывают границы определенного показателя и называются центилями. Диапазон показателей между 2-мя ближайшими центилями называется центильным интервалом (коридором). Так, в коридоре от 25 до 75 центилей располагаются средние показатели физического развития. Данные, попадающие в этот диапазон, считаются показателями нормы. На основании центильных таблиц были созданы графические центильные стандарты базовых антропометрических показателей. С их помощью возможна оценка физического развития, которую может выполнять сам подросток и его родители.

Подростки 15–17 лет в Новосибирске имеют региональные особенности физического развития. Разработанные центильные таблицы по базовым параметрам физического развития показали их высокую эффективность в

качестве скрининг-оценки физического развития каждого ребенка подросткового возраста, а при суммировании данных – и коллектива в целом. Этот метод исследования является современным, простым, удобным, не требующим дополнительных вычислений и оборудования. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости периодического обновления региональных стандартов основных показателей физического развития подростков.

## **АУТОИММУННЫЙ КОМПОНЕНТ ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА**

*Самойлов В.В., Бянкин Р.С., Прохоренко А.М., Цырендоржиев Д.Д.*

*Читинская государственная медицинская академия, Чита;*

*Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна,  
НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия*

Развитие посттравматического остеоартроза (ОА) зависит от совокупности факторов риска заболевания и силы травмирующего воздействия, в результате которого происходит запуск патологического процесса, включая гибель и апоптоз хондроцитов, развитие воспалительного процесса, что влечет за собой деградацию коллагена, особенно, II типа (Hurtig et al., 2009, Anderson et al., 2011). В то же время известно, что в основе некоторых форм артрита и артроза, в частности, ревматоидного артрита, лежат аутоиммунные процессы, ключевую роль в патогенезе которых играют цитокины, как с про-, так и с противовоспалительными свойствами (Насонова В.А., 2003). Однако роль аутоиммунного компонента в патогенезе посттравматического ОА остается практически не изученной.

Таким образом, целью исследования было изучить содержание аутоантител к коллагену II типа, их титр и С-терминальный телопептид коллагена II типа в сыворотке крови и в синовиальной жидкости коленного сустава для уточнения роли аутоиммунной реакции у больных с разными стадиями посттравматического гонартроза.

Были обследованы 110 больных с 0 (артроскопическая стадия), I, II и III стадиями (рентгенологические стадии) посттравматического артрита и ОА. В работе использовали клинические методы: анамнез, осмотр, рентгенография, МРТ, диагностическая и лечебная артроскопия и ЯМРТ, анкети-



рование больных по стандартному опроснику. Для оценки степени деградации коллагена II типа определяли человеческий С-терминальный телопептид коллагена II типа с использованием набора C-Tervinal Telopeptides of Type II Collagen (CTX-II) (фирма R&D systems, Minneapolis, MN, USA). Определяли аутоантитела к коллагену II типа (ААТ-II) с помощью ИФА набора АТ-II Collagen (фирма R&D systems, Minneapolis, MN, USA) и их титр. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.1.

В результате клинического и клинико-инструментального исследования на всех стадиях посттравматического артрита и ОА выявлены: наличие повреждения структур коленного сустава; синовит, особенно выраженный при 0 и III стадиях; гемартроз преимущественно при 0 стадии; склеротические изменения, остеофиты, выраженность которых усиливалась по мере прогрессирования ОА; боль различной степени интенсивности на всех стадиях заболевания. Наибольшая степень деградации коллагена II типа, судя по росту уровня CTX-II, отмечена у пациентов с 0 и I стадиями и ее усиление – при III стадии заболевания. Уровень ААТ-II в сыворотке доноров (контроль) в среднем составил  $0,57 \pm 0,06$  мкг/мл. Повышенный уровень ААТ-II ( $>0,69$  мкг/мл) выявили у 57% пациентов с 0 стадией, у 28% – I стадией, у 16% – II стадией и у 25% – с III стадией заболевания. У 45% пациентов с 0 и у 32% – с III стадией заболевания были высокие титры ААТ-II к общим детерминантам коллагенов выше 1:160 (в контроле 1:20–1:40). При проведении корреляционного анализа между показателями ААТ-II и CTX-II установлены высокие прямые связи при 0 и III стадиях заболевания.

Таким образом, у части пациентов, особенно у больных с 0 и III стадиями заболевания, установлено наличие аутоиммунного компонента, что позволит не только объективизировать диагностику, но и принять своевременные адекватные меры лечения.

# СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

*Самойлов В.В., Бянкин Р.С., Прохоренко А.М., Цырендоржиев Д.Д.*

*Читинская государственная медицинская академия, Чита;*

*Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна,  
НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия*

Целью исследования было изучить состояние гуморального и клеточного иммунитета у больных с разными стадиями посттравматического остеоартроза (ОА) коленного сустава.

Были обследованы 110 больных с 0 (артроскопическая стадия), I, II и III стадиями (рентгенологические стадии) посттравматического ОА. Определение Т-«общих» и Т-«активных» лимфоцитов осуществляли с помощью розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) (Jondall, 1972). Концентрации общего гамма-глобулина, иммуноглобулинов классов А, М, G определяли с использованием наборов соответствующих реактивов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Концентрации IL-1a, IL-1b, IL-8, IL-10 и TNF-α в сыворотке крови (СК) и в синовиальной жидкости (СЖ) определяли с помощью наборов ИФА ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

При оценке клеточного звена иммунитета выявлен широкий разброс численности Т «общих»- и Т «активных»-лимфоцитов с тенденцией их снижения по мере развития ОА. Так, медиана распределения (Me, [25%; 75%]) численности Т «общих»-лимфоцитов у пациентов с 0 и I ст. заболеваниями составила 72, [40%; 78%] и 79, [36%; 85%], в то время как у больных со II и III ст. – 66, [60%; 82%] и 68, [65%; 74%]. Подобные результаты были при подсчете Т «активных»-лимфоцитов. Так, медиана распределения численности Т «общих»-лимфоцитов у пациентов с 0 и I ст. заболеваниями составила 72, [40%; 78%] и 79, [36%; 85%] (Me, [25%; 75%]), в то время как у больных со II и III ст. – 66, [60%; 82%] и 68, [65%; 74%]. Подобные результаты были при подсчете Т «активных»-лимфоцитов и теофиллин-чувствительных клеток. При определении общего γ-глобулина и иммуноглобулинов установлено: у пациентов с 0 и I ст. ОА содержание γ-глобулина, IgA и IgG были ниже, чем у больных со II и III ст. заболевания. В то же время уровень IgM у больных с 0 и III ст. заболевания был ниже, чем у пациентов с I и II ст. ОА. Анализ результатов исследования цитокинов показал, что динамика их изменений в СК и

СЖ практически не отличается, хотя их концентрация в синовиальной среде была достоверно выше, чем в крови. Так, в раннем посттравматическом периоде (0 ст.) содержание IL-1a и IL-1b резко возрастает, затем у пациентов с I ст. ОА – снижается. По мере прогрессирования заболевания (II-III ст.), происходит значительное повышение продукции IL-1a и IL-1b. Концентрация IL-2 при 0 ст. возрастает в среднем в 4 раза, с постепенным снижением до нормальных показателей при I ст. и резким повышением при II-III ст. При анализе содержания IL-8 отмечено резкое увеличение только при I ст. ОА. Выявлено, что концентрация TNF-α у больных с посттравматическим ОА при 0 ст. незначительно поднимается, далее при I ст. она падает и при II-III стадиях заболевания вновь возрастет. Обнаружено, что содержание противовоспалительного IL-10 у пациентов при I ст. ОА заметно снижается по сравнению с 0 ст., и по мере прогрессирования заболевания вновь повышается до максимального значения: при III ст. ОА его уровень в 5 раз выше, чем при I ст.

Таким образом, наиболее значимые изменения в динамике развития посттравматического ОА происходят в цитокиновой сети. Рост концентрации провоспалительных цитокинов имеет важное значение для оценки активности воспалительного процесса, прогноза риска расширения деструкции суставной ткани и мониторинга эффективности лечения.

## **ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ IL-8 ПРИ HELICOBACTER PYLORI ИНФЕКЦИИ**

*Саранчина Ю.В., Агеева Е.С.*

*Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова,  
Абакан, Россия*

Интерлейкин-8 (IL-8) является одним из важных провоспалительных цитокинов, выполняет функцию хемотаксического фактора для нейтрофилов и играет ведущую роль в привлечении их в очаг воспаления *in vivo* (Васильева Г.И., 2000, Козлов В.А., 2009). Клетками-продуцентами IL-8 являются макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса (Козлов В.А., 2009). При *Helicobacter pylori* (HP) инфекции происходит непосредственная стимуляция выработки IL-8 желудочными эпителиоцитами (Козлова Н.Н., 2007). Инфильтрация слизистой оболочки лейкоцитами способствует развитию воспалительной реакции, лежащей в основе развития хронического гастрита.

Целью исследования была оценка уровня продукции IL-8 в зависимости от полиморфизма гена IL8 (-251) TA при НР-инфекции.

Материалом для исследования служила венозная кровь, полученная у 104 больных с поверхностным хроническим гастритом (ПХГ) и 75 больных с атрофическим хроническим гастритом (АХГ), ассоциированным с НР-инфекцией и 64 практически здоровых донора. Определение цитокин-продуцирующей способности лейкоцитов проводили методом ИФА (Вектор-Бест, Новосибирск). Аллельный полиморфизм генов исследовали методом рестрикционного анализа. Для оценки достоверности различий выборок использовали критерии Вилкоксона, Манна-Уитни и  $\chi^2$ .

Спонтанная и ФГА-индуцированная продукция IL-8 как при ПХГ, так и при АХГ были статистически значимо выше величин данного показателя в группе контроля [спонтанная: 278,2 (217,6–315,1) пкг/мл, 278,7 (251,0–310,9) пкг/мл и 223,1 (34,1–248,3) пкг/мл; ФГА-индуцированная: 282,0 (241,9–315,7) пкг/мл, 262,9 (248,3–310,8) пкг/мл и (216,8 (89,1–264,5) пкг/мл соответственно при  $p \leq 0,05$ ]. Анализ встречаемости полиморфных вариантов гена IL8 в локусе (-251) показал, что у больных с ПХГ доминирующим генотипом являлся IL8 (-251) TA (49,3%), но, статистически значимых различий по сравнению с группой контроля выявлено не было (53,7 %). При данном генотипе наблюдалась наибольшая продукция IL-8 по сравнению с другими полиморфными вариантами гена [248,32 (109,0–343,0) пкг/мл, при  $p=0,014$ ]. При АХГ наиболее распространенным генотипом являлся гомозиготный вариант IL8 (-251) TT (55,5%), встречаемость которого была статистически значимо выше, чем в контроле (31,7 %, при  $p=0,0006$ ). Согласно критерию отношения шансов данный генотип ассоциирован с предрасположенностью к развитию АХГ [ $\chi^2=11,63$ ;  $p=0,0006$ ; OR=2,70 и 95% CI: 1,46–5,02]. Уровень продукции IL-8 при генотипе IL8 (-251) TT был выше [262,0 (216,7–292,8) пкг/мл], чем в группе здоровых доноров [210,0 (70,0–220,0) пкг/мл], однако, не имел статистически значимых различий по сравнению с уровнем продукции при генотипе IL8 (-251) TA [263,0 (237,9–277,7) пкг/мл]. Гомозиготный вариант IL8 (-251) A/A у больных с АХГ встречен не был.

Таким образом, при НР – инфекции происходит усиленная продукция IL-8. При ПХГ гиперсекреция цитокина обусловлена высокопродуцирующим вариантом гена IL8 (-251) TA, а при АХГ оказывают влияние другие факторы.

**Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках базовой части государственного задания.**

# КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

<sup>3,4</sup> Сафронова М.Н., <sup>1,2,3</sup> Коваленко А.В., <sup>2</sup> Мизюркина О.А.

<sup>1</sup> НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,

<sup>2</sup> МБУЗ КЖД, <sup>3</sup> ГБУЗ КО ОКГВВ,

<sup>4</sup> Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Компенсаторно-приспособительные процессы присущи различным органам и тканям, но наиболее ярко проявляются в нервной системе в форме нейропластичности, способности нервной ткани изменять структурно-функциональную организацию под влиянием экзогенных и эндогенных факторов. Активизация компенсаторно-приспособительных реакций особенно выражена при инсультах. Она представлена пластической реакцией сохранившихся в зоне поражения нейронов, образованием новых межнейронных связей, перестройкой ранее не задействованных и расположенных на отдалении от зоны повреждения нервных клеток. Данные процессы были рассмотрены нами на примере постинсультных афатических расстройств, поскольку речь является одной из наиболее сложно организованных высших корковых функций и её восстановление протекает медленнее в сравнении с другими нарушениями.

Целью исследования было выявить особенности компенсаторных процессов у больных с афазиями в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от наличия и выраженности стенозов экстракраниальных артерий.

Проведён ретроспективный анализ историй болезни 158 пациентов, из них: мужчин – 89 (56%), женщин – 69 (44%); с ишемическим инсультом – 136 (86%), с геморрагическим – 14 (9%), со смешанным – 8 (5%). Средний возраст – 54,5±0,63 года. Нарушения речи у больных были представлены моторной афазией в 70 случаях (44%) и сенсомоторной у 88 (56%) пациентов. На основании результатов ЦДС брахиоцефальных артерий (БЦА) были выделены 3 группы больных: 1) пациенты без стенозов экстракраниальных сосудов (n=94; 59%); 2) больные, имеющие гемодинамически незначимые стенозы ( $\leq 50\%$  просвета сосуда) (n=28; 18%); 3) больные с гемодинамически значимыми стенозами ( $> 50\%$  просвета сосуда) (n=36; 23%).

Уровень восстановления речевой функции оценивали на 21-е сутки от начала заболевания по трёхбалльной шкале: 0 баллов – отсутствие улучшения от исходного уровня, имело место у 17 (11%) пациентов; 1 балл – уме-

ренное восстановление, имело место у 68 (43%) больных; 2 балла – значительное улучшение, имело место у 73 (46%) обследуемых. Для обработки данных использовался пакет программ статистики (Statistica 8.0).

При анализе влияния стенотических изменений в экстракраниальных сосудах на динамику восстановления речи у больных с афазией были выявлены следующие закономерности. В группе пациентов, не имеющих стенозов БЦА или имеющих стенозы  $\leq 50\%$  просвета сосуда ( $n=122$ ), средний балл восстановления речевой функции составил 1,47. В группе больных со стенозами экстракраниальных артерий, суживающими просвет сосуда более чем на 50% ( $n=36$ ), данный показатель был значимо ниже и составил 0,97 балла ( $p=0,00033$ ). Развитие выраженного стеноза сонной артерии приводит к снижению перфузионного давления дистальнее стеноза, к низкой перфузии в средней и передней мозговых артериях. Полушарие головного мозга находится в условиях постоянной ишемизации, что вызывает нарушение обменных процессов в головном мозге и, как следствие, замедление восстановительных нейропластических процессов, приводит к снижению компенсаторного потенциала.

Таким образом, наличие у пациентов с афазиями выраженных стенозов брахиоцефальных артерий ухудшает прогноз восстановления речи.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ АБСЦЕССАМИ И ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

***Свистина И.А., Свистин А.М., Брега И.Н.***

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Государственная Новосибирская областная клиническая больница,  
Новосибирск, Россия*

Целью исследования было выявить особенности соотношения клинического состояния пожилых больных и эндогенной интоксикации при одонтогенных абсцессах (ОА) и флегмонах (ОФ) челюстно-лицевой области (ЧЛО).

Всего были обследованы 68 больных с ОА и ОФ ЧЛО, находившиеся в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» МЗ РФ. Больные были разделены на группы согласно возрастной периодизации, принятой ВОЗ

(Кувшинова О.А., 2012): в I-ю группу были включены 32 пациента пожилого возраста (60–74 года); во II-ю группу вошли 36 пациентов среднего возраста (45–59 лет). Проводили анализ клинического состояния пациентов, гематологических и биохимических показателей, отмечали начало и длительность заболевания, локализацию очага гнойного воспаления.

Степень эндогенной интоксикации организма оценивали по содержанию молекул средней массы (МСМ254 и МСМ280) по Н.Г. Габриеляну и др. (1985), а также по показателям прооксидантной активности (ПОА) сыворотки крови (Маянский Д.Н. и др., 1996). Исследования проводили в момент поступления в стационар и через 3, 5 и 14 сут после хирургического лечения. Для сравнения те же исследования проводили в сыворотке крови добровольцев, не болеющих воспалительными заболеваниями (по 10 доноров в каждой группе в соответствии с возрастом).

Анализ стоматологического статуса показал, что у больных пожилого возраста установлена 100% нуждаемость в стоматологической помощи. Преобладающим элементом в структуре КПУ являются удаленные зубы, доля которых составила  $89 \pm 2,7\%$ . Доля кариозных зубов, нуждающихся в лечении, составила  $4,7 \pm 0,25\%$ . У лиц обеих групп частота флегмон и абсцессов преимущественно локализовались в поднижнечелюстной области (22–31%), в подподбородочной области (14–16%), в крыловидно-нижнечелюстном пространстве (10–15%) и реже в других областях. ОА и ОФ ЧЛЮ у лиц пожилого возраста характеризовались более длительным торпидным течением со стёртой клинической симптоматикой (сниженная болевая реакция и температурная реакция). Хирургическому лечению предшествовала санация полости рта с удалением причинного зуба.

При проведении исследования содержания веществ низкой и средней молекулярной массы у больных с ОА и ОФ ЧЛЮ обеих групп обнаружена высокая степень эндогенной интоксикации при госпитализации, которая постепенно снижалась у лиц пожилого возраста, а у пациентов среднего возраста восстанавливалась к окончанию срока наблюдения после лечения. Наиболее тесные корреляционные отношения были выявлены между уровнем эндогенной интоксикации и ПОА сыворотки крови.

Таким образом, высокая степень эндогенной интоксикации у больных пожилого возраста обусловлена угнетением (снижением) функции органов и систем естественной детоксикации и иммунитета, усилением свободно-радикального окисления, что определяет длительное торпидное течение гнойно-воспалительного заболевания и замедляет процессы заживления и регенерации после хирургической санации очага.

# **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПЕКТРА ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОДОНТОГЕННОМ АБСЦЕССЕ И ФЛЕГМОНЕ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

*Свистина И.А., Свистин А.М., Брега И.Н.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Государственная Новосибирская областная клиническая больница,  
Новосибирск, Россия*

Многочисленные исследования подтверждают, что старение организма сопровождается угнетением неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета. При этом проявления инволюционного иммунодефицита носят как системный, так и местный характер. На этом фоне у значительной части больных, как правило, развивается гипергический тип воспалительной реакции (Ловлин В.Н., 2006).

Целью исследования было провести сравнительную оценку спектра цитокинов в сыворотке крови (СК) и в ротовой жидкости (РЖ) для выявления характера местного и системного ответа организма до и после хирургического лечения больных разного возраста с одонтогенным абсцессом (ОА) и флегмоной (ОФ) челюстно-лицевой области.

Всего были обследованы 68 больных с ОА и ОФ, находившиеся в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» МЗ РФ. Больные были разделены на группы согласно возрастной периодизации, принятой ВОЗ (Кувшинова О.А., 2012): в I-ю группу были включены 32 пациента пожилого возраста (60–74 года); во II-ю группу вошли 36 пациентов среднего возраста (45–59 лет). Содержание интерлейкина-1 (IL-1 $\beta$ ), -4 (IL-4) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в СК (системный уровень) и в РЖ (местный уровень) определяли методом ИФА наборами фирмы ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), ростовые факторы – фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) наборами фирмы «eBioscience» (США). Исследование проводили при поступлении в стационар, через 3 сут и перед выпиской после хирургического лечения. Для сравнения те же исследования проводили в СК и РЖ добровольцев, не страдающих острыми воспалительными заболеваниями (по 10 в каждой возрастной группе).



В результате проведенных исследований обнаружили: а) в момент поступления в стационар уровни провоспалительных (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов, а также ростовых факторов (FGF и TGF- $\beta$ 1) как в СК, так и в РЖ пожилых пациентов были достоверно ниже, чем у больных среднего возраста, но выше контрольных значений. При этом содержание цитокинов и ростовых факторов в СК было значительно выше, чем в РЖ. Эти данные свидетельствуют о низком воспалительном ответе организма пожилых больных на системном и местном уровне; б) на 3 сутки после хирургической санации очага воспаления у пациентов пожилого возраста отмечен рост концентраций IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в РЖ в 1,4 и 1,5 раза соответственно, тогда как у больных среднего возраста их содержание возрастало как в РЖ, так и в СК (в 2,2 и 2,7 раза). На этом сроке у пациентов среднего возраста содержание ростовых факторов FGF и TGF- $\beta$ 1 возрастали в 2,5 и 3,3 раза, а у больных пожилого возраста – только в 1,2 и 1,4 раза, что свидетельствует о низком регенераторном потенциале; г) к концу срока наблюдения у всех больных среднего возраста зафиксировано заживление и нормализация уровней провоспалительных цитокинов с сохранением содержания IL-4 и ростовых факторов на умеренно высоком уровне. В то же время у 9 (28,1%) пожилых больных, у которых было отмечено наименьшее содержание провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, все еще сохранялись очаги ОА и ОФ. Следовательно, изменения уровней цитокинов в процессе лечения могут служить маркерами комплексной оценки эффективности лечения.

## **ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ПРИМЕРЕ ДОРСОПАТИИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

*Севостьянова Е.В., Богданкевич Н.В., Маркова Е.Н.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Коморбидность, определяемая как сосуществование двух или более хронических заболеваний у одного человека, является серьезной проблемой в клинике внутренних болезней. Одним из примеров коморбидности,

значимых в терапевтической практике, является сочетание дорсопатии поясничного отдела позвоночника и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Коморбидность дорсопатии и СРК взаимно отягощает течение этих заболеваний, затрудняет диагностику и лечение, существенно снижает качество жизни больных и повышает экономические затраты по верификации диагноза и восстановлению трудоспособности. Однако до настоящего времени, алгоритм лечения и реабилитации данной коморбидной патологии не разработан.

Вместе с тем, дорсопатии поясничного отдела позвоночника и СРК объединяют общие факторы риска развития заболевания и единые патогенетические механизмы. Среди общих факторов риска следует отметить: гиподинамию, нерациональное питание, психоэмоциональный стресс, вегетативные нарушения. В патогенезе как дорсопатий, так и СРК ведущую роль играет нарушение деятельности центральной и вегетативной нервной системы, нейрогуморальной регуляции функционального состояния внутренних органов, в том числе изменения реакции организма на стресс. Кроме того, известно, что воспаление является ключевым звеном развития дорсопатии, определяющим ее прогрессирование. В последние годы обсуждается значение вялотекущего хронического воспаления и в развитии СРК.

Знание общих факторов риска и звеньев патогенеза дорсопатии поясничного отдела позвоночника и СРК, а также учет анатомо-физиологической близости пораженных органов и структур при этих заболеваниях, позволили подойти к разработке реабилитационного физиотерапевтического комплекса с позиции воздействия на общие этиопатогенетические механизмы коморбидности. В зависимости от клинической картины и выраженности симптомов данной сочетанной патологии были сформированы 2 физиотерапевтических комплекса. Первый комплекс включал в себя применение синусоидально модулированных токов на пояснично-крестцовую область позвоночника и область живота в сочетании с магнитотерапией на область живота, а также седативных ингаляций с корнем пиона и специального фитосбора. Второй комплекс заключался в применении электрофореза с минерализованными салфетками «Рапэкс» (на основе рапы соленых озер Сибири) на пояснично-крестцовый отдел позвоночника в сочетании с магнитотерапией на область живота, седативными ингаляциями с корнем пиона и фитосбором. Введенные в комплексы физиопроцедуры нормализуют функциональную активность центральной нервной и вегетативной нервной систем; рефлекторно влияя на нейромышечный аппарат, оказывают выраженное обезболивающее действие; улучшают периферическое крово-

обращение; стимулируют трофику тканей. Все это способствует ликвидации клинических симптомов, стимуляции восстановительных процессов в пораженных органах и тканях, формированию компенсаторно-приспособительных реакций, повышению эффективности лечения и качества жизни пациентов. В настоящее время предложенные комплексы используются для реабилитации пациентов коморбидной патологией.

## **ПРОГРАММА ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**

***Севостьянова Е.В., Богданкевич Н.В., Лушева В.Г.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест по распространенности, инвалидизации и смертности во всем мире. По данным ВОЗ, ХОБЛ стала третьей ведущей причиной смерти среди неинфекционных заболеваний, обуславливая 2,9 млн летальных исходов в год. Частым и тяжелым в плане течения и прогноза сочетанием в клинике внутренних болезней является комбинация ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ). Сочетание ХОБЛ и АГ, в среднем, встречается в 35% случаев. Коморбидность ХОБЛ и АГ приводит к значительному отягощению каждой из нозологий и существенно ухудшает прогноз. Наряду с этим, лечение и реабилитация больных ХОБЛ, сочетанной с АГ, является серьезной проблемой в связи с тем, что взаимовлияние сочетанных заболеваний изменяет клиническую картину, затрудняет диагностику, а применяемая медикаментозная терапия (гипотензивные, бронхолитические и другие препараты) в ряде случаев оказывает нежелательные побочные эффекты.

В связи с актуальностью проблемы была поставлена задача разработки программы реабилитационных мероприятий, основанной на физиотерапевтических немедикаментозных методах воздействия, у больных с коморбидной патологией – ХОБЛ и АГ. При выборе реабилитационных методик исходили из понимания того, что ХОБЛ и АГ являются патогенетически

взаимосвязанными заболеваниями и предложенные методы воздействия должны оказывать влияние и на общие клинические синдромы, и на общие патогенетические механизмы данных сочетанных заболеваний. В настоящее время развитие АГ при ХОБЛ связывают, в первую очередь, с гипоксией, которая приводит к повышению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и нарушению, вследствие этого, периферической и центральной гемодинамики. Кроме того, гипоксия является одной из главных причин активации перекисного окисления липидов и развития окислительного стресса, что, наряду с дисфункцией эндотелия, может являться связующим звеном между ХОБЛ и АГ. Общим патогенетическим механизмом развития ХОБЛ и АГ является также воспаление, которое при ХОБЛ носит системный характер и также сопряжено с нарушением функции эндотелия и развитием окислительного стресса.

В программу реабилитационных мероприятий при ХОБЛ, сочетанной с АГ, были включены физиопроцедуры, отобранные по принципу единства этиопатогенетического и симптоматического подходов, которые, влияя на этиологический фактор и устраняя симптомы заболевания, могли бы также оказывать эффективное воздействие на общие патогенетические звенья при развитии ХОБЛ и АГ. Разработаны два комплекса физиопроцедур, основанные на применении дециметроволновой терапии в сочетании с галотерапией, а также низкочастотной магнитотерапии в сочетании с галотерапией, применяемые в зависимости от стадии заболевания. Включенные в программу физиопроцедуры нормализуют функциональную активность нервной и эндокринной системы, улучшают микроциркуляцию, стимулируют обменные и регенеративные процессы, оказывают выраженный противовоспалительный, вазоактивный, трофический и иммуномодулирующие эффекты. В настоящее время предложенные комплексы используются в реабилитации пациентов коморбидной патологией.

# **ФИТОТЕРАПИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

*Севостьянова Е.В., Кашенцева Т.М.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Фитотерапия широко применяется при отдельных заболеваниях. Однако вопросы применения лекарственных трав при наличии сочетанных заболеваний являются недостаточно проработанными. Вместе с тем, фитотерапия может явиться перспективным направлением в лечении и реабилитации больных с коморбидной патологией. Это связано с хорошей переносимостью, мягким действием и минимальными побочными эффектами лекарственных растений. Кроме того, травы хорошо дополняют друг друга, что позволяет воздействовать на разные клинические проявления и патогенетические звенья сочетанных заболеваний. Добавление лекарственных трав к медикаментозной терапии позволяет повысить не только ее эффективность, но и безопасность, в связи с тем, что ряд трав обладает детоксикационным, мембраностабилизирующим и мочевыделительным эффектами, что способствует более быстрому выведению токсинов и метаболитов из организма.

Классическим вариантом коморбидной патологии является сочетание артериальной гипертензии и заболеваний мочевыделительной системы. При фитотерапии данной коморбидности целесообразно применение трав, направленных на нормализацию деятельности нервной и эндокринной систем организма, борьбу с инфекцией, уменьшение воспаления, коррекцию водно-солевого баланса, улучшение почечного кровообращения и функции почек.

Для восстановительного лечения больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими заболеваниями мочевыделительной системы, в клинике НИИЭКМ применяется специальный фитосбор №4. В состав фитосбора входят: пустырник пятилопастный; корень валерьяны; лист брусники, пол-пола (эрва шерстистая), зимолобка зонтичная, золотая розга. Пустырник пятилопастный и валерьяна оказывают мягкое седативное действие, нормализующе влияют на центральную нервную систему, вегетативную регуляцию сосудистого тонуса, оказывают гипотензивное действие.

Лист брусники, пол-пола и золотая розга обладают выраженным мочегонным, спазмолитическим, противовоспалительным, бактерицидным и антисептическим действием. Мочегонное действие проявляется в увеличении количества выделяемой мочи за счет ее объема и частоты мочеиспускания. Вместе с ней удаляется избыток солей и продуктов обмена. Улучшается кровообращение в почках и увеличивается скорость фильтрации мочи, уменьшается обратное всасывание солей в канальцах почки. Спазмолитическое действие приводит к улучшению почечного кровообращения, нормализации уродинамики, а также уменьшению болевого синдрома, связанного с мочекаменной болезнью или выраженным воспалением. Менее известным компонентом предложенного фитосбора является трава зимолюбки зонтичной. Она имеет прекрасные мочегонные, противомикробные и противовоспалительные свойства, подавляя рост и развитие микроорганизмов при хронических инфекционно-воспалительных процессах в мочевыводящих путях. В целом, растительные компоненты, входящие в фитосбор №4, способствуют уменьшению воспаления в мочевыделительной системе, улучшению гемодинамики и функции почек, нормализации центрального и ренального механизмов регуляции артериального давления и в комплексе с физиотерапевтическим воздействием могут быть эффективно использованы в реабилитации больных артериальной гипертензией, сочетанной с заболеваниями мочевыделительной системы.

## **ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МНОГОСЛОЙНОМ ПЛОСКОМ ЭПИТЕЛИИ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

*Селякова М.С. Агеева Т.А.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

К предраковым состояниям шейки матки (ШМ) относят диспластические изменения многослойного плоского эпителия (МПЭ). Важное влияние на развитие этих процессов оказывает состояние местного иммунитета, как регулятора процессов регенерации, а также гормонального статуса, что

определяет целесообразность рассмотрения особенностей диспластических изменений в ШМ в разных возрастных группах.

Целью исследования было изучить патоморфологические особенности воспалительной реакции в строме шейки матки при диспластических изменениях у пациенток разных возрастных групп. Проведено морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов ШМ пациенток двух возрастных групп: 1 группа – пациентки от 20 до 35 лет ( $n=69$ ), 2 группа – от 49 до 65 лет ( $n=57$ ), среди которых были выделены подгруппы: CIN1, CIN2 и CIN3. Достоверность сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента ( $p \leq 0,05$ ).

Объемная плотность воспалительного клеточного инфильтрата в строме ШМ у женщин репродуктивного возраста (1 возрастная группа) при всех степенях диспластических изменений была достоверно выше, чем у женщин 2 группы и увеличивалась с нарастанием CIN. Так, у пациенток пострепродуктивного возраста этот показатель лишь при CIN1 был выше в 1,4 раза, чем у пациенток 1 группы, но при нарастании степени CIN объемная плотность клеточной инфильтрации в этой группе была достоверно ниже (в 1,8 и 2,2 раза соответственно). Более значительная выраженность перифокальной воспалительной реакции у молодых женщин, вероятно, обусловлена более частым наличием инфекционных агентов, так как они являются группой сексуально активного населения, а так же более активными иммунными реакциями, регулируемые стероидными гормонами. Морфометрический анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата выявил, что у женщин обеих групп при всех степенях CIN при примерно одинаковом содержании макрофагов наибольшую долю составили лимфоидные клетки (лимфоциты и плазмоциты), содержание которых в сумме было несколько выше 40% от всех клеток у женщин молодого возраста и 30% – у женщин старшей возрастной группы. Содержание лимфоцитов было одинаковым во всех подгруппах, а доля плазматических клеток различалась. Во-первых, у пациенток 1 группы содержание плазмоцитов было несколько выше при CIN2 и CIN3, во-вторых, у женщин старшей возрастной группы доля плазматических клеток была не только меньшей, но и при CIN3 показатель имел минимальное значение. В составе воспалительной инфильтрации содержание нейтрофилов и эозинофилов было невысоким у пациенток обеих групп, однако в целом в сумме доля этих клеток у пациенток репродуктивного возраста была выше во всех подгруппах. Максимальные различия показателей были при CIN3, когда у женщин 1 группы суммарное содержание нейтрофилов и эозинофилов достигло мак-

симальных значений – 19,8%, против минимального значения у пациенток 2 группы – 3,1%. Эта тенденция свидетельствует о большей активности перифокальной воспалительной реакции в строме ШМ в более молодом возрасте. Доля фибробластов из общего состава клеток инфильтрата, напротив, была выше при всех степенях CIN у пациенток 2 группы (в 1,3, 1,5 и 2,5 раза соответственно), что указывает на более активные процессы фибротизации у женщин старшего возраста при наличии диспластичных изменений в ШМ.

## **АДИПОКИНЫ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН**

**Селятицкая В.Г., Пинхасов Б.Б., Кузьмина О.И.**

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Распространенность ожирения и ассоциированных с ним неинфекционных заболеваний растет во многих странах мира, что обуславливает высокий интерес к изучению механизмов негативного влияния ожирения на состояние здоровья человека и разработке более эффективных подходов к его лечению. Во многих крупномасштабных исследованиях доказано, что ожирение выступает важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа (ССЗ, СД2). Однако на индивидуальном уровне ожирение, определенное в соответствии с критериями ВОЗ по величине индекса массы тела равной или более 30 кг/м<sup>2</sup>, не всегда сопровождается нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемиями, повышенным АД, что позволило определить его как «метаболически здоровое» ожирение. Какие механизмы определяют формирование «метаболически здорового» ожирения известно мало. Высказано предположение, что звеньями такого механизма могут быть воспаление в висцеральной жировой ткани и дисбаланс секретируемых адипоцитокинов, которые ассоциированы с развитием патологических изменений метаболизма при ожирении. В ранее проведенных нами исследованиях было выявлено, что важным фактором риска развития ССЗ и СД2 является региональное распределение жира в организме, а одним из наиболее информативных его показателей, пригодным для скрининговых обследований, может служить отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). По величине показателя ОТ/ОБ можно разделить лиц с ожирением на группы с андроидным



и гиноидным типами распределения жира (АТРЖ и ГТРЖ). Целью исследования было изучить связь уровней адипонектина и лептина в сыворотке крови с выраженностью метаболических нарушений у женщин с АТРЖ и ГТРЖ

Обследовали 101 женщину в возрасте от 40 до 65 лет. Проводили антропометрическое обследование, при величине ОТ/ОБ менее 0,85 женщин с избыточной массой тела и ожирением относили к группе с ГТРЖ, а при величине ОТ/ОБ 0,85 и выше – к группе с АТРЖ. В сыворотке измеряли концентрации триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, глюкозы; содержание инсулина, лептина и адипонектина определяли методом иммуноферментного анализа. Рассчитывали индексы инсулинорезистентности НОМА-IR и висцерального ожирения ИВО.

При одинаковой степени накопления избыточной жировой ткани у женщин с ГТРЖ выраженность гормонально-метаболических нарушений была меньше, чем у женщин с АТРЖ, у которых величина индекса НОМА-IR указывала также на наличие инсулинорезистентности. Величина ИВО была достоверно выше у женщин с ГТРЖ относительно женщин с нормальной массой тела (НМТ), но в 2,4 раза выше у женщин с АТРЖ. Концентрация лептина была выше у женщин с ГТРЖ и АТРЖ по сравнению с женщинами с НМТ, что характерно для ожирения, но концентрация адипонектина оказалась достоверно ниже при АТРЖ и не изменилась при ГТРЖ по сравнению с НМТ.

Таким образом, для женщин с АТРЖ характерны высокий ИВО, гипoadипонектинемия, инсулинорезистентность и метаболические нарушения, определяющие высокий риск развития ССЗ и СД2. У женщин с ГТРЖ ожирение ассоциировано с нормoadипонектинемией и низким ИВО, и по гормонально-метаболическим характеристикам оно может быть охарактеризовано как «метаболически здоровое» ожирение.

## **ОЦЕНКА КОРТИКОСТЕРОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ПРИ ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

*Селятицкая В.Г., Ануфриенко Е.В., Карапетян А.Р., Пинхасов Б.Б.,  
Черкасова О.П., Кузьмина О.И., Денисова А.О.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

В патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа важное место занимают нарушения баланса стероидных гормонов, как кортикостероидов,

так и половых гормонов, выраженность и характер которых исследованы крайне недостаточно. Ранее нами были выявлены изменения надпочечникового стероидогенеза, проявляющиеся в нарастающем снижении содержания в крови 11-дезоксикортизола (предшественника в синтезе основного глюкокортикоидного гормона кортизола) при прогрессировании тяжести нарушений углеводного обмена у женщин с ожирением. Однако оценка кортикостероидного статуса по содержанию надпочечниковых стероидных гормонов в крови затруднена в связи с циркадными ритмами их секреции. В проведенном в настоящее время исследовании у женщин и мужчин с должной массой тела (группа 1), ожирением (группа 2) и сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения (группа 3) измеряли суточную экскрецию с мочой неметаболизованных кортикостероидов с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Использование этого метода позволило определить не только количество экскретируемого кортизола, но и его предшественников в реакциях стероидогенеза – 17 $\alpha$ -оксипрогестерона и 11-дезоксикортизола, а также его обратимого метаболита кортизона.

Экскреция 17 $\alpha$ -оксипрогестерона (предшественника 11-дезоксикортизола) не различалась у женщин групп 1, 2 и 3, однако экскреция 11-дезоксикортизола (предшественника кортизола) у женщин групп 2 и 3 была выше в 5–6 раз по сравнению с женщинами группы 1 с должной массой тела. Экскреция кортизола нарастала у женщин группы 2 относительно группы 1 в 2–3 раза, а группы 3 относительно группы 1 – в 5–6 раз. Экскреция кортизона у женщин групп 1 и 2 соответствовала по величине экскреции кортизола, но у женщин группы 3 – была ниже, чем экскреция кортизола. Полученные результаты позволяют говорить о том, что ожирение у женщин сопровождается гиперкортицизмом, для которого характерно увеличение надпочечникового синтеза кортизола за счет активации поздних этапов стероидогенеза; усиление превращения кортизола в кортизон в тканях периферических органов, преимущественно почек; повышение экскреции кортикостероидов с мочой. При сахарном диабете 2 типа на фоне ожирения нарушения кортикостероидного статуса усиливаются, причем снижение экскреции кортизона может быть связано с активацией его превращения в кортизол в печени, что, в свою очередь, является одним из механизмов развития гипергликемии и сахарного диабета 2 типа на фоне ожирения.

У мужчин группы 1 с должной массой тела экскреция кортизола с мочой выше, чем у женщин группы 1. У мужчин группы 2 с ожирением относительно мужчин группы 1 выраженных изменений в экскреции изучаемых кортикостероидов не было отмечено. У мужчин группы 3 с ожирением и

сахарным диабетом 2 типа относительно мужчин групп 1 и 2 в два раза повысилась экскреция кортизола и в 1,5 раза – кортизона. Эти изменения также указывают на вклад нарушений кортикостероидного статуса в формирование гипергликемии у мужчин, однако их удельный вес относительно других гормональных звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и др.) ниже, чем у женщин.

## **ПАТОМОРФОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ**

<sup>1</sup> Семенов Д.Е., <sup>2</sup> Жукова Н.А., <sup>2</sup> Толстикова Т.Г.,

<sup>2</sup> Сорокина И.В., <sup>2</sup> Бирюкова М.С., <sup>2</sup> Иванова Е.П.

<sup>1</sup> *Институт молекулярной патологии и патоморфологии,*

<sup>2</sup> *Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова  
СО РАН, Новосибирск, Россия*

Наиболее частой причиной гепатотоксичности становится неконтролируемый прием лекарственных препаратов и интенсивные схемы полихимиотерапии в онкологии. Клинические признаки токсического поражения печени разнообразны по интенсивности и типу проявлений, зависят от вида токсического фактора, а также от продолжительности его воздействия. Ключевым звеном патогенеза токсических поражений являются оксидативный стресс, нарушения кальциевого гомеостаза и митохондриальная дисфункция с последующим реактивным фиброзом. Деструкция гепатоцитов является пусковым механизмом активации других клеточных популяций, которые могут инициировать воспалительную реакцию и/или иммунный ответ и препятствовать регенерации печени, что обуславливает поиск новых гепатопротекторов.

Низкотоксичные соединения бетулоновой кислоты (БК) и ее амида (АБК) вводили крысам внутрижелудочно в дозе 50 мг /кг. Цитотоксическое поражение органов моделировали однократным введением классической химиотерапевтической схемы полихимиотерапии СНОР. Использованы интактные животные и с перевитыми опухолями.

На опухолевых и безопухолевых животных показано, что АБК наиболее эффективно купирует признаки токсического поражения печени, способствует нормализации кровообращения и уменьшает степень деструктивно-некротических поражений гепатоцитов. При оценке противоопухолевых свойств на фоне и без полихимиотерапии выявлено, что АБК потенцирует действие полихимиотерапии в опухолях с различной чувствительностью к циклофосфамиду. При изолированном введении АБК оказывает более выраженное индуцирующее влияние на апоптоз клеток лимфомы RLS и карциномы легких Lewis, чем БК. БК и АБК у животных с перевитой карциномой Lewis уменьшают степень деструктивно-некротических поражений гепатоцитов и объем клеточных метастазов в синусоидах. Отличительной особенностью АБК при изолированном введении является развитие генерализованной стромально-сосудистой дистрофии с уменьшением объемной плотности зон некроза гепатоцитов.

В условиях токсического воздействия, индуцированного тетрахлорметаном и этанолом, установлено, что при длительном введении (6 нед) БК лишь частично купирует признаки токсического воздействия, процессы фиброгенеза и степень деструкции гепатоцитов, незначительно повышает общее число одноядерных гепатоцитов только к концу эксперимента. АБК, обладая антиоксидантными, иммуномодулирующими, цитопротекторными и умеренными цитотоксическими свойствами, является мощным стимулятором биологических реакций в гепатоцитах, клетках Купфера и синусиодальных эндотелиоцитах. Цитопротекторные свойства реализуются через антиоксидантную и противовоспалительную активность, снижая выраженность деструктивных изменений гепатоцитов, а цитотоксические – через усиление апоптотической гибели клеток.

Таким образом, возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление, способность подавлять фиброгенез, стимуляция регенерации печени, отсутствие индуцирующего влияния на рост и метастазирование опухолей и собственной токсичности позволяют позиционировать АБК как универсальный гепатопротектор при токсических и метаболических поражениях печени различного генеза.

# **СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**

**Сенчукова С.Р., Пичигина А.К., Молодых О.П., Махина Е.В.**

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) является одной из наиболее часто встречающихся причин обращения к врачу, на ее долю приходится около 20% амбулаторных посещений. По данным разных авторов, количество пациентов с СХТБ в стационарах и поликлиниках превышает общее количество пациентов с болезнями сердца, сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями. По данным последних популяционных исследований в Германии, Испании, Великобритании и Франции, СХТБ страдает 3,8% женщин. В США хронические тазовые боли испытывают 4,7% женщин, причем от 68 до 75% – это женщины репродуктивного возраста.

Целью исследования было изучить частоту и характер СХТБ у пациентов активного репродуктивного возраста с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Проведен анализ 296 пациентов (от 19 до 49 лет) с ИППП. Преобладала возрастная группа от 30 до 39 лет. Всех обследовали на ИППП с использованием бактериологического, молекулярно-биологического методов и иммуноферментного анализа. Для измерения болевых ощущений использовали шкалу оценки боли (от 0 баллов до 10). В зависимости от полученных результатов, назначали соответствующую терапию. Оценивали результаты лечения – контроль излеченности ИППП, динамику регресса болевых ощущений.

Установлено, что у 91 (30,7%) человека выявлен СХТБ. В 71,4% случаев у больных отмечалась дизурия, в 69,2% – диспареуния, в 46,2% – боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку, в 42,9% случаев – боли в нижней части живота. У 19,8% пациентов обнаружен урогенитальный трихомониаз в сочетании с рецидивирующим течением генитального герпеса, у 8,3% больных – смешанная трихомонадно-хламидийная, у 17,7% – трихомонадно-микоплазменная, у 12,5% – трихомонадно-уреоплазменная, у 11,5% – трихомонадно-кандидозная, у 12,5% – хламидийно-микоплазменная, у 5,2% – хламидийная, у 7,3% – хламидийно-кандидозная инфекция. Изучение шкалы оценки болевых ощущений показало, что 63 пациента оценили свои болевые ощущения в среднем на 1–2 балла, 11 – около 5 баллов и 8 человек – около 7 баллов.

Наиболее высокие болевые индексы развивались при сочетании урогенитального трихомониаза и простого герпеса, а также при смешанной трихомонадно-хламидийной инфекции. Контроль излеченности ИППП показал, что у 96% пациентов достигнута эрадикация возбудителей бактериальной инфекции. При анализе результатов лечения генитального герпеса (около 2 лет) рецидивы не наблюдались у 73% пациентов. Снижение частоты рецидивов (до 1–3 в год) отмечено в 27% случаев. В 4% наблюдений результаты лечения оказались неудовлетворительными. Соответственно показатели шкалы интенсивности боли уменьшились до 0 баллов у 91% пациентов, до 2–3 баллов – у 9% пациентов.

Таким образом, СХТБ встречался в 30,7% случаев из 296 пациентов с ИППП. Количественные и качественные характеристики боли коррелировали с этиологическими особенностями выявляемой патологии и результатами лечения ИППП. Для оценки фоновой патологии при заболеваниях мочеполовых путей, осложненных хронической тазовой болью, показано всестороннее, с использованием современных молекулярно-биологических и бактериологических методов, обследование пациентов с целью выявления этиопатогенетических механизмов развития синдрома хронической тазовой боли.

## **ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БЕЛКОВ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

*Сергеева А.С., Бабушкина И.В., Пивоваров Ю.И.*

*Иркутский научный центр хирургии и травматологии,  
Иркутск, Россия*

В проведенных нами исследованиях было обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в мембране эритроцитов наблюдается достоверное снижение содержания структурных белков ( $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрины). Так, в группе клинического контроля содержание  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектринов составляло  $99,9 \pm 5,62$  и  $98,3 \pm 5,9$  мкг/мг общ. белка соответственно. В группе пациентов с АГ данные показатели были более низкими:  $\alpha$ -спектрин –  $76,4 \pm 6,24$  мкг/мг общ. белка ( $p=0,008$ ) и  $\beta$ -спектрин –  $74,3 \pm 5,69$  мкг/мг общ. белка ( $p=0,006$ ). Известно, что спектрин является наиболее важным компонентом

скелета мембраны эритроцитов. Уменьшение количества данных белков при АГ может приводить к снижению деформальности мембраны красных клеток крови, что ведет к дальнейшему ухудшению перфузии тканей кислородом.

Обнаружено уменьшение количества анионтранспортного белка (АТБ) в мембране эритроцитов больных АГ в сравнении с группой клинического сравнения ( $85,2 \pm 4,0$  и  $128,4 \pm 4,1$  мкг/мг общ. белка соответственно,  $p < 0,0000$ ). АТБ формирует кор для комплекса интегральных и периферических белков мембраны эритроцитов, обеспечивает перенос анионов  $\text{HCO}_3^-$  и участвует в образовании комплекса с анкирином и спектрином (Tanner M.J., 2002). При длительном кислородном голодании происходит смещение анкирина относительно АТБ, что вызывает образование и отрыв везикул мембраны (Stefanovic M. Et al., 2013). Этот механизм свидетельствует об изменении деформальности мембраны эритроцитов при АГ.

По-видимому, в ответ на снижение содержания структурных белков в мембране эритроцитов при АГ возникает компенсаторная реакция в виде увеличения количества белков, участвующих в поддержании энергетического обмена данных клеток. У пациентов с АГ отмечалось увеличение содержания глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФДГ), которая является ферментом гликолиза и принимает участие в регуляции окисления гемоглобина ( $53,1 \pm 3,06$  мкг/мг общ. белка – в группе с АГ и  $33,7 \pm 2,2$  мкг/мг общ. белка – в группе клинического сравнения,  $p < 0,0000$ ). Кроме того, у пациентов с данной патологией было зафиксировано увеличение глутатион-S-трансферазы ( $70,3 \pm 3,67$  и  $46 \pm 4,47$  мкг/мг общ. белка, группа с АГ и группа здоровья соответственно,  $p < 0,0000$ ). Повышение количества данного фермента в мембране эритроцитов, вероятно, является защитной реакцией клетки против перекисидации, связанной с выраженной системной гипоксией органов и тканей при АГ.

Таким образом, при АГ защитно-компенсаторная реакция происходит не только на системном уровне в виде усиления эритропоэза, но и на уровне мембраны эритроцитов в виде перестройки содержания структурных и функциональных белков. Вместе с тем, нарушения структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов способствуют дальнейшему нарастанию гипоксии и ухудшению перфузии тканей, что свидетельствует о негативной стороне данной компенсаторной реакции при АГ.

# **ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА А(Н3N2), А(Н1N1), А(Н5N1) И А(Н7N9) IN VITRO**

**Скарнович М.А., Скарнович М.О., Мазурков О.Ю., Шишкина Л.Н.,  
Агафонов А.П.**

*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,  
п. Кольцово, Новосибирская область, Россия*

В человеческой популяции на протяжении уже более 30 лет отмечается совместная циркуляция двух субтипов вируса гриппа (ВГ) А: Н3N2 и Н1N1 (Г.И. Карпухин, 2001). Как правило, в эпидемические периоды доминирует ВГ А/Н3N2. Однако в настоящее время значительный вклад в развитие эпидемий гриппа вносит появившийся в 2009 г. новый пандемический ВГ А(Н1N1)pdm09 (Э.В. Силуянова и др., 2013). Начиная с 2005 г. в мире активно стал распространяться ВГ птиц А/Н5N1. Этот вирус способен преодолевать межвидовой барьер и вызывать тяжёлые заболевания людей (С.Я. Логинова и др., 2011). В марте 2013 года органы здравоохранения Китая сообщили о трёх случаях лабораторно подтверждённого заражения людей ВГ птиц А/Н7N9. Из существующих противовирусных препаратов в отношении ВГ наиболее активны ингибиторы нейраминидазы (Тамифлю – озельтамивир, Реленза – занамивир и др.). Целью настоящей работы явилось изучение биологических свойств ВГ А различных субтипов и их чувствительности к противовирусным препаратам *in vitro*.

В работе использовали штаммы ВГ А/Aichi/2/68 (Н3N2), А/Bishkek/03/2009 (Н1N1)pdm09, А/chicken/Kurgan/05/2005 (Н5N1) и А/Anhui/1/2013 (Н7N9), полученные из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Оценка чувствительности исследованных штаммов ВГ к противовирусным препаратам производили в культуре клеток MDCK. В работе использовали коммерчески доступные в аптечной сети противовирусные препараты: ингибитор нейраминидазы Тамифлю (Ля Рош Лтд., Швейцария) в концентрации 100 мкг/мл, ингибитор М2–белка Ремантадин (ОАО «Биосинтез», Россия) – 10 мкг/мл и Ингавирин (ОАО «Валента Фармацевтика», Россия) – 200 мкг/мл. Определяли титр ВГ (в lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) при его культивировании в присутствии препаратов и в контроле. Эффективность препаратов оценивали по индексу нейтрализации (ИН, в lg) ВГ, где  $ИН = \text{Титр}_{\text{контроль}} - \text{Титр}_{\text{опыт}}$ .



Чувствительность штамма A/Aichi/2/68 (H3N2) (титр в контроле  $7,6 \pm 0,7$  lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) к исследуемым препаратам in vitro была следующая: для Тамифлю ИН = 4,7 lg, для Ремантадина ИН = 2,0 lg, для Ингавирина ИН = 1,7 lg при достоверном ( $p \leq 0,05$ ) снижении титров во всех случаях. Менее выраженную чувствительность к противовирусным препаратам проявлял штамм A/Bishkek/03/2009 (H1N1)pdm09 (титр в контроле  $7,1 \pm 0,6$  lg ТЦД<sub>50</sub>/мл): для Тамифлю ИН = 2,2 lg, для Ремантадина ИН = 0 lg и для Ингавирина ИН = 0,5 lg. Штамм A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) (титр в контроле  $7,3 \pm 0,7$  lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) чувствителен к Тамифлю (ИН = 3,3 lg), Ремантадину (ИН = 2,2 lg) и Ингавирину (ИН = 1,2 lg) с достоверным снижением титров под влиянием этих препаратов. В отношении штамма A/Anhui/1/2013 (H7N9) (титр в контроле  $10,5 \pm 0,5$  lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) in vitro наиболее выраженную активность проявляет Тамифлю (ИН = 3,0 lg), тогда как Ремантадин (ИН = 1,67 lg) и Ингавирин (ИН = 1,5 lg) были менее активны при достоверном понижении титров под их влиянием.

Полученные результаты показывают, что все исследованные в данной работе штаммы ВГ субтипов A(H3N2), A(H1N1), A(H5N1) и A(H7N9) обладают чувствительностью к ингибитору нейраминидазы Тамифлю, под влиянием которого индексы нейтрализации достигают наиболее высоких значений.

## **ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ У ДЕВОЧЕК – ПОДРОСТКОВ**

<sup>1</sup>*Скосырева Г.А.,* <sup>1,2</sup>*Рябиченко Т.И.,* <sup>2</sup>*Тимофеева Е.П.,*

<sup>2</sup>*Карцева Т.В.,* <sup>1</sup>*Косьянова Т.Г.*

<sup>1</sup>*НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup>*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Пубертатный период является критически важной фазой развития человека. Качество репродуктивной функции, прогноз фертильности, социальная адаптация, соматическое здоровье у взрослых людей во многом зависят от полноценности и благополучного течения периода полового созревания (Кучма В.Р. и др., 2011). Среди причин патологии репродуктивной функции женщин значительную роль играют гиперандрогении – состояния, обусловленные изменением секреции андрогенов, нарушением их метаболизма и

связыванием на периферии. Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 30% (Уварова Е.В. и др., 2012, Коколина В.Ф. и др., 2011).

Целью исследования было изучить особенности состояния здоровья девочек – подростков с повышенным уровнем ДГЭА-сульфата. Было обследовано 159 девушек (средний возраст –  $15,7 \pm 0,5$  лет) подросткового возраста, проживающих в Новосибирске. Были сформированы две сопоставимые выборки: 1 группа – основная (с повышенным уровнем ДГЭА-сульфата) – 75 девочек, 2 группа – сравнения (с нормальным уровнем ДГЭА-сульфата) – 84 девочки. Всем девушкам-подросткам проводили комплексное обследование соматического, репродуктивного и психологического здоровья. Для статистической обработки материала использовали пакет статистических программ Statistica 7,0 («StatSoft», США).

Практически у каждой второй обследованной девушки подросткового возраста (47,2%) был выявлен повышенный уровень ДГЭА-сульфата в сыворотке крови. Анализ состояния здоровья (соматического, репродуктивного и психологического) девочек подросткового возраста с повышенным уровнем ДГЭА-сульфата показал, что они достоверно отличались по ряду показателей: позднее наступление менструаций (15–16 лет), менструальный цикл имел неустойчивый или нерегулярный характер, отмечались ювенильные кровотечения, выражен гирсутизм разной степени выраженности, акне и угревая болезнь. Девушки имели интерсексуальное телосложение: высокий или низкий рост, правильную осанку, широкие плечи, узкий таз, короткие конечности, недостаточно развитые (гипопластичные) молочные железы. Нередко встречалась избыточная масса тела. У девушек с ожирением, как правило, имелись полосы растяжения кожи на молочных железах, животе и бедрах, множественные вегетативно-сосудистые нарушения (акроцианоз кистей рук, мраморность кожи, нарушение терморегуляции, тахикардия, гипергидроз кистей и стоп, изменения артериального давления). У девушек с повышенным уровнем ДГЭА-сульфата также отмечались и психологические особенности: средний уровень интеллекта, низкий уровень внимания и повышенный уровень тревожности.

Таким образом, у каждой второй обследованной девушки пубертатного возраста был повышен уровень ДГЭА-сульфата (47,8%). У девушек с гиперандрогенией чаще встречалась разнообразная сочетанная соматическая патология, имелись психологические особенности, что требует ранней диагностики и дифференцированного диспансерного наблюдения для снижения риска по дальнейшему осуществлению репродуктивной функции.

# **ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПОВЕРХНОСНЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА А (H3N2) И В, ИЗОЛИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ АЗИАТСКОЙ ЧАСТИ РФ, 2009–2013 ГГ.**

*Соболев И.А., Курская О.Г.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Грипп относится к острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) и представляет собой одну из наиболее значимых проблем, стоящих перед современной системой здравоохранения. Эпидемический характер заболеваемости гриппом обуславливает ряд проблем социального и экономического характера. Особенности эпидемиологии гриппа во многом объясняются строением вирусного генома. Высокая степень изменчивости генома посредством накопления отдельных мутаций позволяет вирусу уклоняться от специфического иммунитета и, вследствие этого, вызывать ежегодные эпидемии, а сегментированность генома лежит в основе процесса реассортации, который, в результате антигенного шифта, может приводить к появлению новых вариантов вируса, в том числе наиболее опасных для человеческой популяции пандемических штаммов.

Работа направлена на изучение изменчивости сегментов генома вирусов гриппа А (H3N2) и В, кодирующих поверхностные гликопротеины (нейраминидазу и гемагглютинин) штаммов, изолированных на территории азиатской части РФ с 2008 по 2013 гг. Клинические образцы собирались от пациентов с симптомами ОРВИ. Сбор образцов осуществлялся с октября 2008 г. по июнь 2013 г. Всего было собрано 2640 образца, из которых на культуре клеток MDCK было выделено 416 изолятов вируса гриппа: 189 (45%) изолятов – вирус гриппа А(H3N2), 95 (23%) изолятов – вирус гриппа А(H1N1) и 132 (32%) – вирус гриппа В. Для дальнейшего исследования были выбраны 29 изолятов вируса гриппа А(H3N2) и 33 изолята вируса гриппа В. Для отобранных изолятов была определена первичная структура генов, кодирующих поверхностные гликопротеины вируса, осуществлен анализ последовательностей на нуклеотидном и аминокислотном уровне и выполнен филогенетический анализ.

Показано, что пул вирусов гриппа, изолированных на территории азиатской части РФ, с 2008г. характеризуется полиэтиологической структурой, за исключением эпидемического сезона 2009–2010, во время которого произошла пандемия вируса гриппа А(H1N1pdm09).

В пандемический сезон 2009–2010 гг. (пандемия вируса гриппа А (H1N1)pdm09) и постпандемический сезон 2010–2011 гг. произошли изме-

нения в паттерне генетической изменчивости поверхностных гликопротеинов эпидемических форм вируса гриппа – А (H3N2) и В.

Характер филогенетических связей исследованных изолятов вируса гриппа указывает на гетерогенность вирусной популяции и свидетельствует о множественных заносах различных вариантов патогена на территорию азиатской части РФ.

В аминокислотных последовательностях нейраминидазы всех исследованных штаммов вируса гриппа А(H3N2) и В не обнаружено замен, ассоциированных с устойчивостью к действию специфических противогриппозных химиопрепаратов – ингибиторов нейраминидазы.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ОКИСЛЕННЫХ ДЕКСТРАНОВ

*Старостенко А.А., Медведев В.С*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Декстран, окисленный в водных растворах с использованием в качестве окислителя  $\text{KMnO}_4$ , может быть рассмотрен как перспективный носитель для иммобилизации противотуберкулезных препаратов, в частности гидразида изоникотиновой кислоты (Шкурूपий В.А. др., 2008). Учитывая перспективность использования окисленного декстрана в целях создания препаратов с направленным действием, возникает необходимость исследования фармакокинетических характеристик окисленных декстранов для определения механизмов лечебного действия и разработки оптимальных схем лечения.

Целью работы явилось сравнительное исследование фармакокинетических профилей окисленных декстранов после однократного внутривенного или подкожного введения их водных растворов. В работе использовали модифицированные полисахариды – биотинилированный декстран (БТД) со средней молекулярной массой 70 кДа (Fluka, 14402–25 MG). Окисленные декстраны со средней молекулярной массой 70 кДа получали из соответствующих декстранов (Sigma-aldrich CAS: 9004–54–0), путем окисления их перманганатом калия в кислой среде по ранее разработанному методу (Шкурूपий В.А. др., 2008). Окисленные декстраны модифицировали введением биотиновой метки (БТОД). Фармакокинетические свойства окисленного декстрана исследовали с использованием стрептави-

дин-пероксидазного комплекса по стандартной методике, применяемой в иммуноферментном анализе. В качестве образцов использовали сыворотку крови мышей после интраперитонеального или подкожного введения исследуемых веществ.

В опытах по определению фармакокинетики БТД при интраперитонеальном введении максимальное значение концентрации исследуемого вещества в сыворотке крови ( $C_{\max}$ ) достигалась за 0,3 часа после введения и составляло 3111 нг/мл ( $p < 0.05$ ) крови, затем в течение последующих 6 часов концентрация декстрана в крови падала и к концу 6 часа составляла не более 144 нг/мл (менее 5% от  $C_{\max}$ ,  $p < 0.05$ ). На уровне фоновых значений декстран в крови наблюдали до 24 часов после введения, при этом его концентрация не превышала 100 нг/мл ( $p < 0.05$ ). Период полувыведения БТД составил 4 часа. После подкожного введения БТД наблюдали фармакокинетику, схожую с таковой при интраперитонеальном способе введения.

При определении фармакокинетики БТОД в крови после однократного интраперитонеального введения в дозе 1 мг на мышь,  $C_{\max}$  достигался за 0,3 часа и составлял 235 мкг/мл ( $p < 0.05$ ) крови, в течение последующих 6 часов концентрация декстрана в крови падала к концу 6 часа до 10 нг/мл ( $p < 0.05$ ). Через 24 часа в крови БТОД не обнаруживали. В фармакокинетике БТОД в крови при подкожном введении  $C_{\max}$  достигался за 1,5 часа и составлял 45 мкг/мл ( $p < 0.05$ ) крови, затем концентрация декстрана в крови к концу 6 часа не превышала 10 нг/мл ( $p < 0.05$ ). Через 24 часа в крови БТОД не обнаруживали.

Проведенные фармакокинетические исследования водных растворов конъюгатов окисленных и неокисленных декстранов с биотином позволяют сделать вывод о том, что окисление декстранов принципиально не изменяет их фармакокинетических характеристик, определяемых при подкожном и интраперитонеальном путях введения мышам. Для них характерен сходный двухфазный фармакокинетический профиль, где первая фаза – активная абсорбция и активная элиминация из системного кровотока (более 90% от введенной дозы декстрана) и вторая фаза – медленное выведение из системного кровотока остаточных количеств декстрана (менее 10% от введенной дозы).

# ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА И ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Старостенко А.А., Медведев В.С., Архипов С.А., Троицкий А.В.,

Нещадим Д.В.

НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия

В настоящее время в Российской Федерации число больных туберкулезом находится на критическом эпидемиологическом уровне (в среднем более 83 человек на 100 тыс. населения). Для решения данной проблемы разработана противотуберкулезная фармацевтическая композиция (ФК) «Декстразид» (ДЗ) для внутривенного введения, состоящая из конъюгата гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) с окисленным декстраном (ОД) и свободного ГИНК. Ранее было показано, что конъюгат ГИНК обладает способностью эффективно подавлять развитие внутриклеточной популяции *Micobacterium tuberculosis*, при этом за счет ОД гепатотоксичность свободного ГИНК снижается в 2–2,5 раза. Наличие в фармацевтической композиции свободного ГИНК с пониженной гепатотоксичностью за счет ОД обеспечивает эффективное подавление развития внеклеточной популяции *Micobacterium tuberculosis*.

Целью работы явилось исследование фармакокинетических параметров ФК по основному действующему веществу (ГИНК). Исследования проводили на мышах линии АСР. Растворы ДЗ вводили внутривенно в хвостовую вену в дозе 30 мг/кг (по ГИНК). После введения ДЗ в сыворотке крови определяли содержание ГИНК методом ВЭЖХ. Для анализа фармакокинетических параметров ДЗ (по ГИНК) использовали программу PK Solutions, USA. Исследование фармакокинетики ДЗ в тканях органов (печень, почки, селезенка) проводили цитохимическим методом с использованием флуоресцентно-абсорбционной микроскопии и дифференциально-интерференционного контраста. Для визуализации ДЗ использовали его в виде модельного соединения, получаемого при конъюгации гидразида биотина и ОД (ДЗ<sub>bt</sub>).

В ходе проведенных исследований были определены базовые фармакокинетические параметры элиминации ДЗ из крови (по ГИНК), в частности:  $T_{1/2}$  194 мин,  $AUC_{0-t}$  2,8 мг/мл<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $AUC_{\infty}$  3,4 мг/мл<sup>-1</sup>мин<sup>-1</sup>,  $AUMC_{\infty}$  540,4 мг/мин<sup>-2</sup>мл<sup>-1</sup>,  $MRT$  161 мин,  $V_{ss}$  42 мл,  $Cl$  0,312 мл/мин. ДЗ<sub>bt</sub> при однократ-

ном внутривенном введении мышам определяется в ткани почек в максимальной концентрации через один час после введения, в ткани селезенки через пять часов, в ткани печени через 24 часа. Через 72 часа концентрация  $DZ_{bt}$  в тканях почек, селезенки и печени снижается, приближаясь к фоновым значениям.

Таким образом, фармакокинетика ДЗ при однократном внутривенном введении мышам состоит из двух фаз. В первой фазе (до 6 часов после введения) происходит элиминация свободного ГИНК и не захваченного клетками тканей конъюгата ГИНК с ОД, во второй фазе (до 2,5 суток после введения) происходит элиминация конъюгата ГИНК с ОД из тканей внутренних органов (печень, селезенка, почки).

## **БЕЛКИ AP-1 КОМПЛЕКСА В ИНДУКЦИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ МОЗГА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ**

*Сухарева Е.В., Калинина Т.С., Ланшаков Д.А., Булыгина В.В.,  
Дыгало Н.Н.*

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

В перинатальной медицине при угрозе преждевременных родов часто используют глюкокортикоиды. Несмотря на всю эффективность такой терапии, введение гормонов стресса в раннем онтогенезе приводит к долговременным изменениям медиаторных систем мозга посредством регуляции экспрессии критичных для работы нейрохимических систем генов. Ген тирозингидроксилазы (ТГ) – ключевого фермента синтеза норадреналина является мишенью таких программирующих воздействий. Известно длительное изменение активности фермента после введения гормонов в раннем онтогенезе. Экспрессия гена ТГ в стволе мозга 20–21-дневных плодов крыс, но не 8-дневных животных, повышается в течение 6–72 часов после введения глюкокортикоидов. Гормональная индукция гена фермента сопровождается ростом активности ТГ и содержания норадреналина в мозге плодов. В то же время ген фермента не содержит гормон-зависимых элементов в своем промоторе, однако индуцируется глюкокортикоидами в культуре клеток. Это позволяет предположить, что вовлечение неканонического механизма действия гормонов, согласно которому глюкокортикоиды регулируют экспрессию генов в результате белок – бел-

ковых взаимодействий с другими транскрипционными факторами, такими как белки AP-1 комплекса, может лежать в основе программирующего действия глюкокортикоидов и обнаруженной зависимости гормональной индукции от возраста животных. При этом экспрессия генов будет расти при взаимодействии рецепторов гормона с AP-1 комплексом, образованным гомодимерами белков Jun/Jun, и снижаться при его образовании гетеродимерами Jun/Fos. Определение нативной экспрессии генов семейств Fos (c-fos, fosB) и Jun (c-jun, junB, junD) выявило более чем 5–20-кратное превышение соотношения транскриптов Jun над Fos в мозге 20–21-дневных плодов по сравнению с 8-дневными крысами, что способно обеспечить гормональную индукцию гена ТГ в мозге плодов и объяснить ее отсутствие в мозге 8-дневных животных. В мозге 3-дневных крысят выявлено аналогичное мозгу плодов соотношение транскриптов Jun/Fos и установлена индукция гена и белка ТГ в стволе их головного мозга к 6 часу после введения дексаметазона. Таким образом, способность глюкокортикоидов индуцировать ТГ в раннем онтогенезе коррелирует с преобладанием экспрессии белков Jun над Fos, что подтверждает участие неканонического механизма действия гормонов в регуляции транскрипции гена фермента, необходимое для программирования активности медиаторной системы мозга.

**Работа поддержана грантами РФФИ №13–04–01104, №13–04–40014-Н, №14–04–31314**

## **MICROARRAY-АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

***Зенкова М.А., Поспелова Т.И., Тарновский Р.В., Тамкович Н.В.,  
Березина О.В.***

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Городской гематологический центр, ГБУЗ НСО «ГКБ №2»,  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,  
Новосибирск, Россия*

В онкогематологии метод microarray позволяет одномоментно выявлять широкий спектр клинически значимых генетических аномалий для определения прогноза и тактики лечения пациентов с гемобластозами (ГБ).



Целью исследования было с помощью метода геночипирования определить наиболее характерные профили экспрессии химерных генов у больных бластными формами гемобластозов. На базе Городского гематологического центра Новосибирска обследовано 47 пациентов с бластными формами (ГБ): 38 больных с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 9 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Средний возраст больных составил  $48 \pm 26,3$  лет. Все пациенты с впервые выявленным заболеванием были разделены на две прогностические группы. Критериями неблагоприятного прогноза были: возраст (для ОМЛ старше 60, для ОЛЛ старше 15 лет), наличие множественных хромосомных аберраций (в том числе Ph-позитивный ОЛЛ), наличие нейрорлейкемии (для ОЛЛ), гиперлейкоцитоз (более  $30 \times 10^9/\text{л}$ ). Таким образом, в группу с благоприятным прогнозом вошли 18 человек (38,3%), с неблагоприятным прогнозом – 29 человек (61,7%). В обеих группах с помощью метода геночипирования анализ 96 образцов РНК костного мозга и периферической крови. Полученные данные об экспрессии генов сопоставляли с эффективностью программной полихимиотерапии и прогнозом заболевания.

Генетические мутации были выявлены в обеих группах: в группе неблагоприятного прогноза у 20 больных, что составило 42,5%, из них у 16 (80%) больных удалось добиться ремиссии на фоне проводимой химиотерапии, в группе с благоприятным прогнозом мутации выявлены у 9 пациентов (19,1%), у 8 (88%) из них получена полная ремиссия. В группе благоприятного прогноза наиболее часто встречались одиночные хромосомные аберрации, приводящие к повышенной экспрессии химерных генов – AML/ETO (у 8 пациентов с ОМЛ) и MLL (у 1 пациента с ОЛЛ). В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания, с частотой 22,5% отмечено наличие множественных генетических аберраций с наиболее характерным профилем: MLL, AML/ETO, BCR/ABL и MLL, AML/ETO и TEL/AML (в 2 случаях наблюдалась одновременная экспрессия MLL, TEL/AML, в 3-х случаях – CBFB/MYH11, AML/ETO, у 2 пациентов наблюдалась одновременная экспрессия 3-х химерных генов MLL, AML/ETO и BCR/ABL; MLL, AML/ETO и TEL/AML, соответственно). Одиночные хромосомные аберрации (наиболее часто ген AML/ETO) отмечены у 10 больных (34%) с ОМЛ.

Таким образом, у пациентов с гемобластомами, неблагоприятным течением заболевания и рефрактерностью к проводимой терапии, чаще встречаются множественные генетические аберрации, в отличие от пациентов с благоприятным прогнозом заболевания, у которых преимущественно отмечаются одиночные генетические аберрации. Определение генетическо-

го профиля методом геночипирования позволяет одновременно выявлять широкий спектр клинически значимых генетических аномалий для определения прогноза и тактики лечения пациентов с бластными формами гемобластозов.

## **ВЛИЯНИЕ АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I В КОМПЛЕКСЕ С АКТИНОМИЦИНОМ Д НА БИОСИНТЕЗ ДНК В НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ**

*Твердохлеб Н.В., Князев Р.А., Поляков Л.М.*

*НИИ биохимии, Новосибирск, Россия*

Липопротеины и их белковые компоненты являются уникальной транспортной формой соединений различной природы, в том числе, стероидных гормонов, ксенобиотиков и лекарственных препаратов (Поляков Л.М. и др., 1998). Установлено, что при комплексообразовании липопротеинов с биологически активными веществами принимают участие белковые компоненты липопротеинов. Основным белковым компонентом ЛПВП является аполипопротеин А-I (апоА-I) (Поляков Л.М. и др., 2011).

Целью работы было изучить влияние апоА-I в комплексе с актиномицином Д на биосинтез ДНК в клетках асцитной карциномы Эрлиха и в культуре нормальных гепатоцитов крыс.

АпоА-I выделяли из ЛПВП человека методом делипидирования с последующим разделением смеси белков методом хроматографии. Обессоливание проводили методом равновесного диализа против физиологического раствора. Полученный белок стерилизовали фильтрами BIOFIL и использовали в течение 3–5 дней. В работе использовали 1 мМ раствор актиномицина Д. Расчет константы связывания апоА-I с актиномицином Д осуществляли спектрофлуориметрическим методом на основе анализа кривых тушения триптофана.

Эксперименты проводили на клетках асцитной карциномы Эрлиха и культуре гепатоцитов крыс, выделенных от здоровых животных. Подсчет клеток проводили в камере Горяева. Жизнеспособность клеток оценивали по исключению трипанового синего (Конки Д. и др., 1989).

Показано образование комплекса апоА-I с актиномицином Д. Изучены количественные и качественные характеристики этого взаимодействия.

На культуре клеток асцитной карциномы Эрлиха показано, что при использовании комплекса апоА-I-актиномицин Д в концентрации 0,1 мкг цитостатика на мл среды снижает биосинтез ДНК на 60% по сравнению с контрольной группой. Тогда как данные по включению НЗ-тимдина при добавлении “чистого” актиномицина Д не имеет достоверного отличия по сравнению с контролем.

На модели изолированных гепатоцитов крыс при использовании апоА-I-актиномицин Д (в концентрации цитостатика 0,1 мкг/мл) показано, что комплекс апоА-I-актиномицин Д не оказывает ингибирующего действия на биосинтез ДНК гепатоцитов. Добавление в среду инкубации актиномицина Д так же оставляет значения биосинтеза ДНК на уровне контрольных. В результате получены данные указывающие на избирательность цитостатического действия апоА-I-актиномицин Д, что очень важно при проведении онкотерапии.

Таким образом, были получены новые данные об эффективности использования апоА-I в качестве транспортной формы актиномицина Д. Результаты исследования говорят о том, что использование апоА-I в качестве переносчика цитостатика может повысить эффективность противоопухолевых препаратов за счет снижения общего токсического эффекта на организм.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЫШИ SCID В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОГО ЖИВОТНОГО ДЛЯ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООСПЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

***Титова К.А., Сергеев Ал.А., Кабанов А.С., Булычев Л.Е.,  
Сергеев Ар.А., Галахова Д.О., Замедьянская А.С., Шишкина Л.Н.,  
Таранов О.С., Агафонов А.П., Сергеев А.Н.***

*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,  
п. Кольцово, Новосибирская область, Россия*

В настоящее время в качестве модельных животных для натуральной оспы при оценке эффективности противовирусных препаратов используют приматов – макак циномоглус (J. Huggins et al., 2009; Е.М. Mucker et al., 2013). Данное исследование было направлено на изучение возможности

применения с этой целью мышей линии SCID, обладающих тяжелым комбинированным иммунодефицитом.

Интраназальное (и/н) введение инбредным разнополым 18–21-суточным мышам линии SCID вируса натуральной оспы (ВНО, штамм Ind-3a) даже в максимально возможной дозе, равной 5,2 lg БОЕ (бляшкообразующие единицы), не вызвало появления каких-либо внешних клинических признаков заболевания. В связи с этим проведено исследование на и/н инфицированных мышях разными дозами ВНО по оценке 50 %-й инфицирующей дозы ( $ID_{50}$ ), рассчитанной с учетом фиксации данных о наличии вируса в легких через 4 сут после заражения. Значение этого показателя составило  $3,5 \pm 0,7$  lg БОЕ. С учетом того, что в легких апплицируется только 10 % вирусосодержащего материала, введенного и/н способом, то  $ID_{50}$  ВНО для мышей должна быть существенно ниже (на 1,0 lg) и составить  $2,5 \pm 0,7$  lg БОЕ. Это свидетельствует об относительно высокой чувствительности данного вида животных к ВНО, приближающейся к таковой у человека: до 1,0 lg жизнеспособных вирусных частиц (С.Г. Дроздов и др., 1987; В.И. Огарков, К.Г. Гапачко, 1975).

При изучении диссеминации ВНО в организме мышей через 1, 2, 3, 4, 5 и 7 сут после и/н инфицирования дозой 5,2 lg БОЕ ( $50 ID_{50}$ ) было отмечено, что, кроме органов респираторного тракта, в каких-либо других исследованных органах мышей линии SCID не было обнаружено размножения вируса в течение всего срока наблюдения. В этом плане данные животные воспроизводят первое звено инфекционного процесса у человека при натуральной оспе. При проведении световой и электронной микроскопии органов и тканей этих животных только в органах респираторного тракта были зарегистрированы воспалительно-пролиферативные и некротические изменения, которые напоминали таковые у людей при натуральной оспе (W.T. Councilman et al., 1904; G. Bras, 1952; J.A. Cann et al., 2013).

Была проведена оценка эффективности профилактического действия препаратов НИОХ-14 и ST-246 по уменьшению числа инфицированных мышей и снижению концентрации вируса в легких через 4 сут после и/н заражения мышей ВНО в дозе 5,2 lg БОЕ ( $50 ID_{50}$ ). Отмечено, что количество инфицированных мышей ВНО, перорально получавших препараты НИОХ-14 и ST-246 в течение 4 сут, было достоверно ниже, чем в контроле ( $p \leq 0,05$ ). Полученные нами результаты доказывают, что препараты НИОХ-14 и ST-246 подавляют продукцию ВНО в легких у инфицированных мышей линии SCID, что совпадает с данными об эффективности этих препаратов в отно-

шении различных ортопоксвирусов (А.С. Кабанов и др., 2013; Е.М. Mucker et al., 2013; А.А. Sergeev et al., 2015).

Таким образом, иммунодефицитные мыши линии SCID могут быть использованы в качестве модельных животных для натуральной оспы с целью оценки эффективности противовирусных препаратов.

## **МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ИХ ИНГИБИТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛЛАГЕН- ИНДУЦИРОВАННОГО АРТРИТА И АНТИЦИТОКИНОВОЙ КОРРЕКЦИИ**

*Томчик А.А., Цырендоржиева М.Д., Шарапов В.И.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Система матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их специфических ингибиторов (TIMPs) играет уникальную роль в воспалительном процессе, регулируя адгезию и миграцию лейкоцитов, модулируя биологическую активность цитокинов, хемокинов и сериновых протеаз, факторов свертывания крови. Протеолиз в зоне вторичной альтерации обязательно сопровождается деградацией внеклеточного матрикса – сложным каскадом реакций, в которых большинство MMPs действуют синергично. Эти процессы с участием системы MMPs-TIMPs в тесной взаимосвязи с цитокинами, безусловно, происходят в динамике развития ревматоидного артрита (РА).

Целью исследования было изучить характер изменения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в динамике развития коллаген-индуцированного артрита и антицитокиновой коррекции.

Коллаген-индуцированный артрит (КИА) у крыс Вистар в качестве адекватной модели РА моделировали по Paul-Clark (2002). С учетом ключевой роли фактора некроза опухоли (TNF) в механизмах запуска и развития РА в качестве средств антицитокиновой терапии использовали поликлональные антитела против TNF (polyAb<sub>TNF</sub>) и рекомбинантный TNF-связывающий белок вируса натуральной оспы VARV-CrmB (Гилева и др., 2009). Животных разделили на 4 группы: I-я – контроль (им вводили физ. р-р); II-я – крысы с КИА; III-я – крысы с КИА+ polyAb<sub>TNF</sub> и IV-я группа – крысы с КИА+ VARV-CrmB. Животных по 5 особей из выводили из эксперимента на 3, 7, 14 и 28

сут. Оценку клинического состояния крыс с КИА проводили по 4-точечной шкале на каждой конечности, всего по 16 точкам для особи (Inglis, 2007). В сыворотке крови определяли содержание MMP-3 (стромелизины), MMP-13 (коллагеназы) и тканевые ингибиторы TIMP-1 и -2 с использованием ИФА наборов фирмы «Kamiya Biomedical Co.» (Япония).

На ранних сроках (3 и 7 сут) развитие КИА сопровождалось эритемой и отеком конечностей с последующим формированием видимой деформации и анкилозом суставов при сгибании, что приводило к увеличению величины шкальной оценки клинического состояния. В сыворотке крови крыс с КИА на 3 и 7 сут возрастали уровни MMP-3 (в 2,7 и 3,2 раза) и MMP-13 (в 3,1 и 3,5 раза), затем они постепенно снижались и к 28 сут практически не отличались от контрольной группы. При этом уровни TIMP-1 и -2 на ранних сроках развития КИА не менялись и только к 14 и 28 сут повышались в 1,4–1,7 раза и 1,3–1,8 раза. На 3 и 7 сут после введения polyAb<sub>TNF</sub> отмечено снижение величины шкальной оценки клинического состояния, а к 14 и 28 сут клиническое состояние практически не отличалось от картины воспаления и артроза у крыс II группы. На ранних сроках развития КИА при введении polyAb<sub>TNF</sub> концентрации MMP-3 и MMP-13 были ниже, чем у крыс с КИА, а в последующие сроки не отличались от них. При введении VARV-CrmB отмечены более выраженное и длительное улучшение клинического состояния, а также меньшие концентрации MMP-3 и MMP-13 в сыворотке крови, чем у крыс II и III групп. Начиная с 7 сут, у крыс IV группы значительно возрастали уровни TIMP-1 и -2. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли системы MMPs-TIMPs в патогенезе КИА. Антицитокиновая терапия, включающая использование polyAb<sub>TNF</sub> и VARV-CrmB, блокируя TNF, ограничивает деградацию внеклеточного матрикса и воспаление, в том числе через активацию MMPs.

# **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУСТАВОВ КРЫС С КОЛЛАГЕН- ИНДУЦИРОВАННЫМ АРТРИТОМ**

**Томчик А.А., Цырендоржиева М.Д., Шарапов В.И.**

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

В поражении суставов, особенно их соединительно-тканной структуры, при артритах участвует широкий спектр медиаторов: цитокины, протеазы, активные метаболиты кислорода и т.д. Одним из ключевых медиаторов в патогенезе артритов, в частности, ревматоидного артрита (РА) является фактор некроза опухоли (TNF), который, наряду с активным участием в механизмах воспаления, напрямую может повреждать соединительную ткань и хрящ суставов.

Целью исследования было изучить структурно-функциональные изменения суставов крыс и некоторые механизмы патогенеза коллаген-индуцированного артрита.

Коллаген-индуцированный артрит (КИА) у крыс Вистар в качестве адекватной модели РА моделировали по Paul-Clark (2002). Животных по 5 особей выводили из эксперимента на 3, 7, 14 и 28 сут. Оценку клинического состояния крыс с КИА проводили по 4-точечной шкале на каждой конечности, всего по 16 точкам для особи (Inglis, 2007). Определяли уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в сыворотке крови. Оценивали коллагенолитическую активность сыворотки (КАС) крови и по суммарное содержание сывороточных гликозаминогликанов (сГАГ) по методам П.Н. Шараева и др. (1987). Степень деградации коллагена II типа оценивали по содержанию в сыворотке крови С-телопептида коллагена II типа с помощью набора Rat CTX-II ELISA Kit (ShangHai BlueGene Biotech CO., LTD). Для морфологического исследования выделяли правые задние тibia-тарзальные суставы и фиксировали в 10% формалине, затем декальцинировали 1% ЭДТА в течение 7 сут. Затем делали срезы суставов и окрашивали гематоксилином эозином, а также окрашивали по Ван Гизону для оценки структуры соединительной ткани.

На ранних сроках (3 и 7 сут) развития КИА сопровождалось эритемой и отеком конечностей с последующим формированием видимой деформации и анкилозом суставов при сгибании, что приводило к увеличению результатов шкальной оценки клинического состояния. Результаты исследования показали, что уровни провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  были

достоверно повышенными в 1,7 и 1,5 раза только на 3 сут развития КИА. В динамике развития КИА закономерно возрастал КАС и достигал максимума к 14 сут наблюдения, что свидетельствует о повышении суммарной активности коллагеназы и протеаз. Активация КАС в динамике развития КИА сопровождалась разрушением хрящевой ткани, о чем свидетельствовал рост уровня сывороточных сГАГ, а также увеличение концентрации СТХ-II.

Гистологическая картина тибиотарзального сустава характеризуется воспалительной инфильтрацией, отеком и деградацией гиалинового хряща сустава. Начиная с 14 сут после индукции КИА, на фоне снижения активности воспалительного процесса (уменьшение воспалительной инфильтрации и отечности) происходило усиление роста соединительной ткани суставной сумки тибиотарзального сустава крыс, которое постепенно распространялось на весь сустав к 28 сут наблюдения.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , наряду с действием коллагеназ и протеаз, выступают в качестве пускового механизма воспаления и деградации соединительно-тканной структуры и хрящевой ткани суставов, особенно, судя по росту уровня СТХ-II, коллагена II типа и сывороточных сГАГов.

## **ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОЖИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

*Торнурев Ю.В., Колдышева Е.В., Балахнин С.М.*

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

Факт относительного постоянства электропроводности тканей, как правило, используется не только для изучения их физических свойств, но и для оценки изменений, связанных с особенностями функционального состояния организма. В клинических исследованиях показано, что показатели импеданса регионов тела являются чувствительными индикаторами состояния испытуемых и дают возможность получать оперативную информа-



цию. Это позволяет планировать и контролировать процесс реабилитации, осуществлять подбор препаратов для лечения ряда заболеваний, прогнозировать возможность неблагоприятных исходов у больных в критических состояниях, отслеживать развитие отеков, оценивать эффективность физиотерапии и других лечебных воздействий.

Для проведения дифференциальной диагностики гипертонической болезни и выбора тактики лечения больного одних только клинических методов исследования оказывается недостаточно. Случайные измерения АД не позволяют определять особенности гипертензии при этих заболеваниях. Суточное мониторирование артериального давления облегчает диагностику артериальной гипертензии, позволяет оценить все многообразие изменений артериального давления в течение суток.

Результаты обследования здоровых испытуемых и больных гипертонической болезнью, проведенные нами, позволили установить, что основные биоритмологические характеристики электрофизиологических параметров у них подчиняются одинаковым закономерностям. Однако зафиксированы некоторые особенности динамики электрофизиологических показателей у больных, в частности, сдвиг акрофазы и изменения показателей асимметрии. У здоровых испытуемых коэффициент асимметрии был выше на 30% в летние месяцы, у больных – ниже на 50% зимой ( $p < 0,05$ ). Концентрация эритроцитов в крови у больных во все сезоны года была выше на 7–10% при наличии рассогласования в зависимости от сезона – экстремум показателя у больных наблюдался весной (март – май), а у здоровых – летом (июнь – август).

По нашему мнению, их следует связывать с изменением «вегетативного баланса» организма, что соответствует современным представлениям о патогенезе гипертонической болезни, предполагающем активацию систем, обеспечивающих кровоснабжение тканей и функционирование центральной нервной системы. Известный синдром инверсии вегетативных (в том числе и электрофизиологических) реакций у лиц, склонных к артериальным гипертензиям, оказывается более выраженным у больных, страдающих гипертонической болезнью. Мы полагаем, что особенности функционирования сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни приводят к развитию в организме реакции, которая зафиксирована нами в изменении асимметрии электрофизиологических показателей кожи и свидетельствуют о роли межполушарных отношений в их формировании. Так, левосторонняя асимметрия (превалирование правого полушария) может являться критерием оптимума межполушарных отношений, а снижение показателя асимметрии и даже его инверсия у

больных гипертонической болезнью – об его изменении, что имеет, по нашему мнению, диагностическое значение.

Учитывая атравматичность и быстроту измерения электрофизиологических показателей, включая анализ особенностей их временной организации, метод импедансометрии является перспективным для диагностики и прогнозирования гипертонической болезни и контроля за процессом реабилитации больных.

## **НАРУШЕНИЯ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

<sup>1,2</sup>*Трунов А.Н., <sup>2</sup>Маринкин И.О., <sup>2</sup>Поздняков И.М., <sup>1</sup>Шваюк А.П.,*

*<sup>1</sup>Горбенко О.М., <sup>1</sup>Обухова О.О., <sup>2</sup>Шубина В.И., <sup>1</sup>Трунова Л.А.*

*<sup>1</sup>НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

*<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Несмотря на успехи современной медицины, многие патогенетические механизмы развития преэклампсии, этого грозного осложнения беременности, включая особенности иммунного реагирования и дискоординацию цитокиновой регуляции, остаются до конца неизученными, а данные, представленные в научной литературе, дискуссионными. Сказанное определяет актуальность углубленного изучения иммунопатогенеза различных клинических форм преэклампсии.

Обследовано 100 женщин в III триместре (срок беременности 26–30 недель), из которых было составлено 3 группы: 1 группа – 60 пациенток (28,2±1,1 года) с умеренной формой преэклампсии; 2 группа – 20 пациенток (29,1±2,1 года) с тяжелой формы преэклампсии; 3 группа сравнения – 20 женщин (26,6±1,02 года) с физиологически протекающей беременностью. У пациенток с умеренной преэклампсией выявлены достоверно более высокие относительно значений физиологически протекающей беременности показатели провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β (35.9±5.1 и 88.7±12.1 пг/мл соответственно;  $p<0.05$ ), ИЛ-6 (26.5±1.6 и 91.7±11.8 пг/мл соответственно;  $p<0.05$ ) и ИЛ-8 (37.8±7.8 и 187.2±19.6 пг/мл соответственно;  $p<0.05$ ), а также высокие уровни содержания ЦИК (55.8±3.06 и 87.3±9.4 усл. ед. соответственно;  $p<0.05$ ), маркеров клеточной деструкции – аутоантител к антигенам нативной ДНК (23.9±3.7 и 37.4±2.4 МЕ соответственно;

$p < 0.05$ ) и показателей эндотелиальной дисфункции – sVCAM-1 ( $837.5 \pm 41.9$  и  $1333 \pm 35.9$  нг/мл соответственно;  $p < 0.05$ ).

Так же в этой стадии позднего гестоза выявлены достоверно высокие концентрации G-GSF, цитокина, регулирующего функциональную активность фагоцитарного звена иммунной системы ( $68.3 \pm 5.8$  и  $106.4 \pm 11.3$  пг/мл соответственно;  $p < 0.05$ ), что имеет высокое значение для развития иммуновоспалительного процесса при гестозе. Указанные процессы сопровождались снижением концентраций ИЛ-4, цитокина, обладающего противовоспалительными свойствами и участвующего в процессах активации синтеза блокирующих антител при беременности ( $130.1 \pm 13.4$  и  $51.1 \pm 6.1$  пг/мл соответственно;  $p < 0.05$ ). Тяжелая форма преэклампсии характеризовалась дальнейшим достоверным нарастанием относительно данных, полученных при умеренной форме патологического процесса, ИЛ-1 $\beta$  (в 3,3 раза) и ИЛ-8 (в 2 раза), ЦИК (в 1.5 раза), аутоантител к антигенам нативной ДНК (в 1.86 раза) и sVCAM-1 (в 1.47 раза).

Основным патогенетическим отличием тяжелой формы преэклампсии является достоверное снижение концентраций TGF- $\beta$ 2 и ИЛ-10 относительно их концентраций при умеренной форме преэклампсии, которые не отличались от величин соответствующих показателей при физиологически протекающей беременности. Это свидетельствует об истощении адаптивных механизмов, направленных на купирование активности воспалительного процесса и развитие физиологической иммуносупрессии при беременности и может являться дополнительным диагностическим критерием для прогноза и оценки тяжести патологического процесса.

## **НАРУШЕНИЯ МЕСТНОЙ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ**

<sup>1,2</sup>Трунов А.Н., <sup>2</sup>Маринкин И.О., <sup>2</sup>Кулешов В.М., <sup>1</sup>Шваюк А.П.,

<sup>1</sup>Горбенко О.М., <sup>1</sup>Обухова О.О., <sup>1</sup>Трунова Л.А.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия

В настоящее время развитие репродуктивных технологий позволило решить многие проблемы, существующие в акушерстве и гинекологии.

Однако приходится констатировать, что в современных условиях распространенность и частота встречаемости бесплодия не имеет тенденции к снижению. Проведенный анализ научной литературы, а также данные, полученные в собственных исследованиях, позволили сделать заключение о том, что в патогенезе женского бесплодия, невынашивания беременности и других осложнений процессов гестации, значимую роль играет высокая распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной сферы у женщин детородного возраста.

Целью исследования было изучить активность местного воспалительного процесса и иммунного реагирования у женщин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне хронических воспалительных заболеваний репродуктивной сферы в стадии клинической ремиссии. Было обследовано 65 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 50 пациенток в возрасте 23–36 лет с верифицированным диагнозом бесплодия трубно-перитонеального генеза на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в стадии клинической ремиссии, у которых во время плановой хирургической лапароскопии с целью коррекции причин бесплодия был проведен забор перитонеальной жидкости. Длительность бесплодия в группе составила от 4 до 13 лет. В группу сравнения вошли 15 женщин репродуктивного возраста (25–37 лет), у которых во время диагностической лапароскопии с целью исключения женского фактора бесплодия также был проведен забор перитонеальной жидкости.

Проведенное исследование показало, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений хронического воспаления и нормативные значения общелабораторных анализов, у женщин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне хронического воспалительного процесса органов малого таза в стадии клинической ремиссии тестируется активность местного деструктивно-воспалительного процесса. Указанное подтверждается достоверным повышением в перитонеальной жидкости пациенток основной группы концентраций биологически активных веществ, являющихся маркерами активности воспаления (провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, МСР-1) и клеточной деструкции (ААТ к АГ нДНК). Развитие воспалительного процесса у обследованных пациенток основной группы сопровождается активацией иммунного ответа на постоянную антигенную стимуляцию из очага хронического воспаления, о чем свидетельствует достоверное повышение в перитонеальной жидкости концентраций индукторов гуморального и клеточного иммунитета (ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4), а также уровней содержания интегрального показателя активации гуморального иммунного

ответа – циркулирующих иммунных комплексов. Выявленные нарушения являются значимым фактором возникновения и развития бесплодия, поскольку наличие очага хронического воспаления в органах репродуктивной системы создает неблагоприятный для возникновения и развития беременности баланс цитокинов и способно вызвать структурно-функциональные нарушения в репродуктивной системе женщин с развитием иммунноэндокринных нарушений.

## **АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СФЕРЫ В СТАДИИ РЕМИССИИ**

<sup>1</sup>Трунова Л.А., <sup>2</sup>Маринкин И.О., <sup>2</sup>Макаров К.Ю., <sup>2</sup>Дорофеева Л.В.,

<sup>2</sup>Эмедова Т.А., <sup>1</sup>Шваюк А.П., <sup>1</sup>Горбенко О.М., <sup>2</sup>Авдиюк Г.А.,

<sup>1</sup>Обухова О.О., <sup>1,2</sup>Трунов А.Н.

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия

Анализ данных научной литературы позволяет сделать заключение о широкой распространенности воспалительных процессов генитальной сферы у женщин репродуктивного возраста и выраженной тенденции к хронизации этих патологических процессов. В тоже время не вызывает сомнения, что в современных условиях наиболее значимые нарушения репродуктивного здоровья женщины начинают формироваться в пре- и пубертатный период. Однако данные об иммунных нарушениях и активности воспалительного процесса, включая нарушения цитокиновой регуляции, при хроническом воспалении органов репродуктивной сферы в стадии клинической ремиссии у женщин репродуктивного возраста и девушек-подростков представлены единичными работами.

Целью исследования было изучить особенности содержания цитокинов и лактоферрина в сыворотке крови девушек-подростков с хроническими воспалительными заболеваниями урогенитальной сферы в стадии клинической ремиссии. Для решения поставленных в исследовании задач было обследовано 65 девушек-подростков. Основную группу составили 50 пациенток с верифи-

цированным диагнозом хронического инфекционно-воспалительного заболевания урогенитальной сферы в стадии клинической ремиссии. Определение концентраций интерлейкинов – ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-4, ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-8, ИЛ-10 и гранулоцитарного колониостимулирующего фактора (G-GSF) в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин» С-Петербург. Показано, что клиническая ремиссия заболевания характеризуется достоверным повышением концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, индукторов активации иммунного реагирования (ИЛ-4 и ИНФ- $\gamma$ ), что сопровождается усиленным образованием ЦИК и нарушением синтеза половых гормонов. Установлено снижение концентраций G-GSF, что свидетельствует об угнетении фагоцитарной активности.

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что в патогенезе клинической ремиссии патологического процесса в организме пациенток происходит постоянная антигенная стимуляция организма из очага хронического воспаления с развитием 2 фазы иммунного ответа. Постоянная активация иммунной системы у данной категории пациенток, вероятно, способна истощать адаптационные резервы иммунной системы, приводить к развитию иммунной недостаточности и являться базой для возникновения периодических обострений патологического процесса.

На основании опроса, выявившего, что все обследованные девушки планировали в дальнейшем беременность и деторождение, можно предполагать, что они будут являться группой риска по возникновению бесплодия, развитию невынашивания и других осложнений течения беременности. Это предположение базируется на данных, свидетельствующих о том, что наличие очага хронического воспаления в органах репродуктивной системы способно вызывать как развитие эндокринных нарушений, так и неблагоприятный для возникновения беременности баланс цитокинов, роль которых в процессах репродукции не вызывает сомнения.

# **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ**

*Трунченко Н.В., Дорофеева Л.В., Макаров К.Ю.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Хронический эндометрит (ХЭ) – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний у женщин. Распространенность ХЭ в общей популяции женского населения колеблется от 0,8 до 19,0%, при этом наиболее высокие показатели распространенности ХЭ отмечены у женщин с привычным невынашиванием беременности. Частота ХЭ у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием достигает 68,4%, при неудачных попытках экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе – 59,9.

Целью исследования явилось изучение эффективности действия бальнеологических факторов в условиях курорта «Озеро Карачи» у больных хроническим эндометритом.

Обследовано 73 женщины репродуктивного возраста (17+1,9 года) с морфологически верифицированным ХЭ и нарушениями репродуктивной функции. Женщинам первой основной группы из 25 человек проводили грязевые аппликации на нижнюю половину туловища. Грязевые вагинальные тампоны назначались вместе с грязевыми трусами. Женщинам второй основной группы (20 женщин) назначали ежедневные рапные ванны с влагалищным орошением рапой 50 %. Одним из критериев отбора женщин в эту группу явилось наличие опухолей яичников и гиперплазии эндометрия в анамнезе. В третьей группе – сравнения (28 женщин), пациентки получали традиционную терапию.

Основные жалобы пациенток: 67 (91,7 %) – боли внизу живота, 25 (34,2 %) – диспареуния, 35 (47,9 %) – снижение либидо, 20 (27,3 %) – дизурия. Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе – 33 (45,2 %), вульвовагиниты – 51 (69 %), эрозия шейки матки – 29 (39,7 %), нарушения овариально-менструального цикла – 48 (65 %). Сопутствующая соматическая патология диагностировалась у 100 % пациенток.

При гистологическом исследовании был найден: плазмноклеточный эндометрит – у 53 женщин (72,6 %), очаговые воспалительные инфильтраты – у 11 (15 %), интерстициальный фиброз со склерозом стенок спиральных артерий – у 6 (8,2 %), развитие склероза стромы эндометрия – у 4 (5,4 %) пациенток.

К концу курортного лечения наблюдали улучшение клинического состояния больных: у 47 (64,3 %) пациенток повышение либидо; диспареунии сократились в 2 раза; нормализация менструальной функции выявлена у 37 (50,6 %) женщин. Купирование, уменьшение тазовых болей обнаружено у 60 (80,8 %) женщин. Обнаружена нормализация данных бимануального, ультразвукового исследований гениталий; при морфологическом исследовании выявлено уменьшение признаков ХЭ.

Таким образом, использование пелоидо- и бальнеотерапии в условиях курорта «Озеро Карачи» в лечении больных ХЭ позволяет снизить частоту рецидивов, продлить ремиссию заболевания до 10–12 месяцев, улучшить прогноз в отношении восстановления детородной функции и тем самым существенно повысить эффективность терапии данного контингента больных.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ГРЯЗЕЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА**

*Трунченко Н.В., Макаров К.Ю.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

В последние несколько лет трансвагинальная эхография играет ведущую роль при обследовании пациенток с подозрением на наличие патологии эндометрия. Ультразвуковое исследование помогает уточнить характер процесса, провести дифференциальную диагностику между схожими патологиями и в результате оценить эффективность терапии.

Целью исследования явилось изучение показателей ультразвукового исследования и регионарного кровообращения у больных с хроническим эндометритом (ХЭ) в условиях лечебного действия бальнеологических факторов курорта «Озеро Карачи». Нами было обследовано 240 женщины репродуктивного возраста ( $27 \pm 2,9$  года) с морфологически верифицированным ХЭ. Женщинам первой основной группы из 140 человек проводили грязевые аппликации. Женщины второй группы (сравнения, 100 женщин) получали стандартную реабилитационную терапию.

Большинство 196 (81,7%) пациенток предъявляли жалобы на постоянные ноющие боли в низу живота и пояснично-крестцовой области.



Результаты сонографии подтвердили данные гинекологического осмотра и, кроме того, позволили исключить наличие гормонозависимых образований или гиперпластических процессов матки и придатков. При ультразвуковом исследовании у этих женщин было выявлено расширение аркуатных вен 96 (40%) и вен параметрия 120 (50%).

Выявленные изменения у женщин с ХЭ до начала лечения были следующими: гиперэхогенность М – эхо в сочетании с выраженной гипозоногенностью субэндометриального слоя 216 (90,2 %) случаев; эндометрий с неоднородной структурой 196 (81,6%); заметных признаков истончения эндометрия 180 (75%); расширение полости матки с появлением в ней жидкости 22 (9,2%); внутриматочные синехии 20 (8,2%); У каждой пятой больной выявлены доплерометрические признаки нарушения кровотока в маточных и спиральных артериях.

К концу курортного лечения отмечалось улучшение данных бимануального исследования гениталий у 176 (91,7%) женщин, ультразвуковой картины у 96 (50,2%) женщин, больше в первой 36 (50 %), а во второй – 28 (41,8%) соответственно, что согласуется с данными других исследований. Позитивные результаты были получены и при оценке венозного кровотока. Через 14 дней лечения диаметр аркуатных вен уменьшился на 1–2 мм из 96 у 60 (25%), в первой группе из 66 у 50 (35,7%) человек, во второй из 30 у 10 (10%) % больных, вен параметрия на 2–3 мм у 54 (38,5%), 20 (20%) женщин. Толщина эндометрия заметно изменилась с 5.8 мм до лечения, увеличилась до 7.2 мм после лечения. При лечении грязью эндометрий визуализировался более равномерным, однородным, средней эхогенности, контуры четкие ровные: 116 (59,7%) случаев: в группе с грязью – 49 (68%), во второй группе – 37 (55,2%)

Проведенное исследование показало, что ХЭ вне обострения сопровождается значительными нарушениями как артериального, так и венозного кровотока матки. Включение в комплекс лечения пелоидотерапии нормализует состояние вен матки и способствует восстановлению артериального кровотока, что создает условия для успешного лечения больных хроническим эндометритом. Патогенетическая обоснованность, хорошая переносимость и эффективность пелоидотерапии позволяют расширять ее использование при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

# **ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ TRP ИОННЫХ КАНАЛОВ В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС ПРИ ТЕМПЕРАТУРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ И АКТИВАЦИИ ИОННОГО КАНАЛА TRPM8.**

***Тужикова А.А., Воронова И.П., Козырева Т.В.***

*НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия*

В настоящее время считается, что первичными детекторами изменений температуры окружающей среды у теплокровных животных являются термочувствительные TRP ионные каналы, а ионный канал TRPM8 представляет собой один из каналов, физиологической ролью которого считается восприятие организмом пониженных температур. Помимо холодового воздействия активация TRPM8 может быть вызвана действием его фармакологического агониста – ментола.

При гипертонической болезни холодовым воздействиям на организм теплокровного отводится особая роль, поскольку холод с одной стороны вызывает перераспределение крови в организме в результате сужения периферических сосудов, с другой стороны, вызывает общую стрессорную реакцию.

Работами нашей лаборатории было показано, что реакции гипертонических животных на предъявляемое холодовое воздействие в значительной мере отличаются от реакций, демонстрируемых нормотоническими животными. Это позволяло предположить, что животные этих групп имеют разную температурную чувствительность, в том числе и в центре терморегуляции – гипоталамусе.

Целью работы было определение экспрессии генов термочувствительных TRP ионных каналов в гипоталамусе: 1) у крыс гипертонической линии НИСАГ в сравнении с крысами нормотонической линии WAG и 2) у крыс линий Wistar и НИСАГ после холодовой или фармакологической (1% суспензия ментола) активации ионного канала TRPM8 термочувствительных кожных нервов. Экспрессию генов определяли методом количественного ОТ-ПЦР.

Были обнаружены различия в экспрессии генов между нормо- и гипертоническими животными. У крыс гипертонической линии НИСАГ уровень мРНК Trpv4 в заднем гипоталамусе оказался выше, чем в переднем, и

выше, чем у нормотензивной линии WAG. У крыс линии WAG этот показатель в переднем и заднем гипоталамусе одинаков. Уровень мРНК Trpm8 у крыс НИСАГ в переднем гипоталамусе вдвое ниже, чем у крыс линии WAG. Отличий в экспрессии генов других термочувствительных TRP ионных каналов у животных этих линий обнаружено не было. У гипертензивных крыс уровень мРНК Trpm8 достоверно изменялся в гипоталамусе после активации (как температурной, так и фармакологической) этого ионного канала в периферических нервных волокнах. Обнаруженные изменения экспрессии гена Trpv4 и Trpm8 у гипертензивных крыс по сравнению с нормотензивными позволяют предполагать вовлеченность этих генов в процессы, связанные с особенностями регуляции висцеральных функций при артериальной гипертензии. Изменения экспрессии гена Trpm8 в ответ на холодовую и фармакологическую активацию предполагают участие ионного канала TRPM8 в изменениях реакции организма на холод при артериальной гипертензии.

**Работа поддержана грантом РФФИ № 14–04–00700**

## **НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

***Урюмцев Д.Ю., Гришин О.В., Гулятьева В.В., Зинченко М.И.,  
Гришин В.Г., Устюжанинова Н.В.***

*НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия*

Адаптация системы дыхания к постепенному увеличению резистивной нагрузки у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) изменяет субъективную оценку дыхательной недостаточности, что отражается на качестве своевременной диагностики и назначении адекватной терапии. Больные с хронической дыхательной недостаточностью 1–2 степени могут не замечать нарушения бронхиальной проходимости, что следует из сопоставления результатов спирометрии и вопросников (Boer L.M. 2012). По нашему мнению, одно из возможных решений проблемы ранней диагностики ХОБЛ, в основе которой лежит постепенное и необратимое нарушение бронхиальной проходимости, можно искать на уровне регуляторных механизмов, связанных с сопротивлением дыханию и не зависящих от субъективного восприятия одышки.

В исследовании участвовали 14 здоровых добровольцев (8 женщин и 6 мужчин) и 11 больных ХОБЛ с дыхательной недостаточностью (ДН) 0–2 степени (6 женщин и 5 мужчин). У больных ХОБЛ был достоверно ниже резервный объем выдоха, объем форсированного выдоха за 1 сек., индекс Тиффно и максимальная объемная скорость в момент выдоха 25 % ФЖЕЛ ( $MOC_{25}$ ), а также  $MOC_{50}$  и  $MOC_{75}$ . В настоящем исследовании после 15-минутного отдыха сидя фиксировали газообмен: 1) исходно, 2) при дополнительном сопротивлении дыханию (ДС), 3) при дыхании гипоксической воздушной смесью 17 объемных %  $O_2$  на фоне ДС с 5-минутными перерывами между этапами записи.

Дисперсионный анализ показателей газообмена в трех состояниях показал достоверное ( $p < 0,01$ ) изменение большинства исследованных показателей ( $PO_2$ ,  $BCO_2$ , ДК,  $KIO_2$ ,  $FetO_2$ ,  $FetCO_2$ ,  $SpO_2$ ), за исключением ЧД и МОД как у больных, так и у здоровых. ДО достоверно изменялся только у здоровых ( $p = 0,002$ ). У больных ХОБЛ направление изменений  $PO_2$  и  $BCO_2$  при дыхании с сопротивлением было таким же, как у здоровых. Различие между группами заключалось в величине снижения, гораздо более выраженном у больных ХОБЛ. Дыхательный объем у больных ХОБЛ в ответ на ДС не изменился, но снизился при гипоксии + ДС. При действии дополнительного сопротивления дыханию принципиальным отличием больных с ДН от здоровых было отсутствие реакции увеличения ДО на фоне достоверно более выраженной реакции падения интенсивности газообмена, как  $PO_2$ , так и  $BCO_2$ . Таким образом, результаты работы подтвердили наше предположение, что у больных с ДН и здоровых величина снижения газообмена на слабое добавочное сопротивление дыханию различается. У здоровых – это падение газообмена в пределах 8 % при перестройке паттерна дыхания, а у больных ДН – снижение  $PO_2$  до 14 % без изменения паттерна. Следовательно, применение слабой резистивной нагрузки может положить основу для диагностики ДН на ранней стадии развития.

Многоуровневая регуляция метаболизма в организме согласована на разных уровнях (Suarez RK, Darveau CA., 2005). При добавочном сопротивлении дыханию у больных ДН мы наблюдали снижение газообмена без изменения вентиляции. Это указывает на изменение в системе регуляции дыхания и метаболизма. Мы предположили, что у больных с дыхательной недостаточностью реакция на дополнительное сопротивление отличается от здоровых из-за адаптации к повышенному сопротивлению воздухоносных путей и / или разного тонуса вегетативной регуляции, где возможно,

затронуты механизмы симпатического тонуса (Heindl S. et al., 2001; Zoccal D.B. et al., 2014).

## **ДИНАМИКА ЛИПОПОЛИСАХАРИДСВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА И ЛАКТАТА В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ**

***Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А.***

*Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров, Ленинск-Кузнецкий, Россия*

Одной из основных причин летальности у пострадавших в критическом состоянии, перенесших шок и кровопотерю, являются инфекционные осложнения. Однако проблема своевременной диагностики и адекватной оценки системного воспалительного ответа при политравме остается нерешенной. У многих явно инфицированных пациентов не всегда удастся микробиологически подтвердить инфекцию. Большинство биомаркеров сепсиса неспецифичны, например, прокальцитонин может повышаться вне инфекции при массивной гибели клеток, в частности, вследствие тяжелой травмы [Meisner M. et al., 2006], что делает проблематичным их использование для ранней диагностики сепсиса при политравме и обуславливает интерес к поиску других маркеров.

Целью исследования было оценить клиническую и прогностическую значимость уровней липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП) и лактата в крови пациентов с политравмой в критическом состоянии.

Проведен анализ результатов обследования пострадавших с политравмой в критическом состоянии, которые ретроспективно были классифицированы в соответствии с критериями ACCP/SCCM (1992 г.): SIRS (n=18), локальная инфекция (n=36), сепсис (n=27), тяжелый сепсис (n=12) и септический шок (n=6). Случай считали инфекцией при установлении источника инфекции и его микробиологическом подтверждении. Содержание ЛПС-СП в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE ONE» (США), лактата в цельной венозной крови – на анализаторе «Roche Omni S» (Германия).

У 81% пациентов с политравмой к 5–7 суткам наблюдалось развитие инфекционных осложнений; к 8–10 суткам у 45% из них отмечалось наличие критериев сепсиса, тяжелое течение которого характеризовалось присоединением полирезистентной грамотрицательной микрофлоры. С первых-третьих суток после травмы установлена гиперпродукция ЛПС-СП, выраженность которой была связана с тяжестью развившегося «синдрома сепсиса». У пациентов группы SIRS отмечалось кратковременное повышение уровня ЛПС-СП. В группе с локальной инфекцией уменьшение сывороточной концентрации ЛПС-СП наблюдалось с 11–14 суток, в то время как у больных с сепсисом и с тяжелым сепсисом существенной динамики уровня ЛПС-СП не отмечалось. Максимальные уровни ЛПС-СП отмечались у пациентов септических групп в 1–3 и 5–7 сутки, до микробиологического подтверждения инфицирования.

При поступлении в стационар у всех пострадавших наблюдалось повышенное содержание в крови лактата, без статистически значимых различий между группами. В дальнейшем уровень лактата в крови пациентов групп SIRS и с локальной инфекцией снижался, в то время как в септических группах нарастал и достигал значений «лактат-ацидоза» (более 4,0 ммоль/л) у пациентов с септическим шоком. При этом была установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнями лактата и ЛПС-СП, (коэффициент корреляции рангов Спирмена  $r=0,76$ ,  $p<0,001$ ), что свидетельствует о возможности использования лактата для оценки тяжести синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с политравмой.

Полученные данные свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости ЛПС-СП и лактата и о возможности использования этих показателей в качестве ранних маркеров гнойно-септических осложнений.

## **ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ВЕРОЯТНАЯ ПРИЧИНА ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЭНДОМЕТРИЯ**

*Уткин Е.В., Коваль Е.Ю.*

*Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово;  
Городская клиническая больница №1, Новокузнецк, Россия*

Хронический эндометрит сопровождается структурными и функциональными изменениями эндометрия. При этом активация провоспалитель-

ных цитокинов может усиливать клеточную пролиферацию, а формирование частичной или полной независимости клона пролиферирующих клеток от контроля иммунной системы будет приводить к развитию гиперпластического процесса эндометрия (ГПЭ).

Целью настоящего исследования было изучение особенностей ГПЭ на фоне хронического эндометрита. Для этого 83 пациенткам с ГПЭ было проведено обследование включающее: УЗИ органов малого таза, микробиологическое исследование с оценкой микробиоценоза цервикального канала и полости матки (биоптата эндометрия), ПЦР, а также иммунологическое исследование включающее определение CD-маркеров (3, 4, 8, 19, 56, HLA-DR). Доброкачественный гиперпластический процесс эндометрия верифицировали на основании гистологического исследования соскоба слизистой тела матки (полипы, содержащие элементы функционального эндометрия, и полипы, состоящие из железистой ткани базального типа с наличием или нет в строме эндометрия плазматических клеток).

Пациентки были разделены на 2 клинические группы: 1-ю составили 38 женщин в возрасте от 26 до 64 лет ( $M \pm m - 38,2 \pm 6,9$  лет), у которых ГПЭ сочетался с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом. В пользу наличия хронического эндометрита свидетельствовало наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов; 2-ю – 45 женщин в возрасте от 18 до 60 лет ( $M \pm m - 36,8 \pm 9,0$  лет), с гиперпластическим процессом эндометрия, но без гистологически подтвержденного хронического эндометрита. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6,0. Данные представлены как  $M \pm m$ . Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

У пациенток с хроническим эндометритом статистически значимо чаще определялись патогенные микроорганизмы. В частности, *Chlamydia trachomatis* была выделена у 25,0% пациенток 1-й группы и у 11,1% – 2-й ( $p=0,04$ ). *Mycoplasma genitalium* также выявлялась чаще у пациенток 1-й группы (7,1% в 1-й группе и 2,8% во 2-й), однако разница была не достоверна ( $p=0,20$ ). Величины показателей CD-HLA-DR (антиген гистосовместимости) были ниже границ нормы в 83,3% случаев в основной, и в 87,1% контрольной группах; Т-киллеры оказались снижены в 43,9% случаях в основной и в 22,5% в контрольной группах, что косвенно свидетельствует о снижении клеточного иммунитета. В 87,2% случаев в показателях иммунограммы было зарегистрировано снижение показателей активатора Т-лимфоцитов, что может быть обосновано на-

личие длительно существующего воспалительного процесса женской половой сферы.

В результате проведенного исследования определено, что наиболее часто идентифицируемым инфекционным патогеном при сочетании хронического эндометрита и ГПЭ оказалась *Chlamydia trachomatis*. Поэтому при проведении терапии таких состояний в комплекс лечебных мероприятий целесообразно включать антибактериальную (джозамицин) и иммуномодулирующую терапию, а комплекс диагностических мероприятий у пациенток с данной патологией обязательно должен включать в себя обследование на наличие хламидийной инфекции.

## **ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ У ПЕРВОКЛАССНИКОВ ПРИ ОБУЧЕНИИ ПО РАЗНЫМ ШКОЛЬНЫМ ПРОГРАММАМ**

***Фефелова В.В., Струч С.В., Овчаренко Е.С., Ермошкина А.Ю.***

*НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия*

Начало обучения в школе является стрессовой ситуацией для ребенка, которая влечет за собой мобилизацию ресурсов детского организма, напряжение его функциональных систем (А.Н. Поборский, 1997; Э.М. Шереметьева, 1999; Н.Н. Куинджи, 2000). У первоклассников происходит рассогласование между привычными поведенческими стереотипами и требованиями новой микросоциальной среды. Кроме того у первоклассников происходит адаптация к значительным информационным нагрузкам. Особенно актуальна эта проблема для детей, занимающихся по инновационным программам. Обследовано 84 первоклассника, из них обучавшихся по традиционной школьной программе 35 первоклассников, по развивающим программам: Л.В. Занкова – 25 детей, Д.Б. Эльконина – В.В. Давыдова – 24 ребёнка. Обследование детей проводили дважды: в первые дни обучения и в конце учебного года.

Статистически значимых различий в показателях гармоничности физического развития и уровня биологического созревания в конце учебного года между группами учащихся по разным программам не выявлено. Следовательно, гармоничность физического развития и биологическая



зрелость являются относительно стабильными параметрами, мало изменяющимися под действием различных информационных нагрузок в течение первого учебного года.

В конце учебного года у школьников, занимавшихся по инновационным программам (особенно по программе Л.В. Занкова) обнаружены самые высокие показатели активности сукцинатдегидрогеназы – маркерного фермента цикла Кребса митохондрий. Высокий уровень активности метаболических параметров клеток иммунной системы может быть обусловлен интенсивными учебными нагрузками у детей, обучавшихся по инновационным программам по сравнению с традиционным обучением за счёт существования нейроиммунных взаимодействий. Повышение уровня метаболизма клеток иммунной системы сопровождалось снижением уровня инфекционной заболеваемости у детей, занимавшихся по инновационным программам (особенно по программе Л.В. Занкова) по сравнению с детьми, обучавшихся по традиционной программе. В то же время у детей, занимавшихся по инновационным программам, по сравнению с детьми традиционной формы обучения, в конце учебного года отмечено увеличение числа детей с патологией опорно-двигательного аппарата (сколиоз, нарушение осанки) и органов зрения (миопия).

Одним из основных предназначений вегетативной нервной системы является адаптация, которая наряду с другими системами обеспечивает постоянное приспособление организма к изменяющимся экзогенным условиям и к изменениям, происходящим во внутренней среде организма. Наиболее оптимальная вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы наблюдается у учащихся по программе Л.В. Занкова. В этой группе чаще регистрировалось равновесное состояние вегетативной нервной системы (эйтония) – 48% ( $p < 0,05$ ), нормальная вегетативная реактивность – 32% и достаточное вегетативное обеспечение – 64% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с другими группами обследованных первоклассников. Таким образом, наиболее адекватные приспособительные реакции на эмоциональный и информационный стресс в конце года были отмечены у первоклассников, занимавшихся по инновационной программе Л.В. Занкова.

## К ВОПРОСУ О РОЛИ КОИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ЭПИДЕМИИ ГРИППА

<sup>1</sup>Хомяков Ю.Н., <sup>2</sup>Хомякова Т.И., <sup>1</sup>Данилевская М.М.,

<sup>3</sup>Белушкина Н.Н., <sup>4</sup>Бурцева Е.И.

<sup>1</sup>Противочумный центр Роспотребнадзора, <sup>2</sup>НИИ морфологии человека,  
<sup>3</sup>НИЦ «Курчатовский институт», <sup>4</sup>ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва,  
Россия

По официальным данным Минздравсоцразвития России в 2009–2011 гг. было зарегистрировано 1943 летальных случая, причиной которых в подавляющем большинстве стала инфекция A(H1N1)pdm2009. Считается, что коинфицирование является фактором, утяжеляющим течение гриппа. Пневмония относится к числу наиболее опасных осложнений при гриппе. В пандемический (2009–2010 гг.) и постпандемический (2010–2011 гг.) периоды регистрировался длительный, с явлениями бронхита, кашель, у части больных сохраняющийся в течение нескольких недель.

Целью работы были идентификация вируса гриппа и определение сопутствующих вирусных и бактериальных инфекций при развитии пневмонии с летальным исходом, вызванной вирусом гриппа у людей разного возраста, а также при тяжелой нелетальной патологии дыхательной системы у детей.

В работе проведен ПЦР-анализ в режиме реального времени бактериальной и вирусной коинфекции при патологии дыхательной системы больных людей разных возрастных групп. Исследовали биопсийные образцы, полученные при вскрытии больных разного возраста, умерших от пневмонии во время эпидемии гриппа в 2009–2011 годы (61 образец). Средний возраст умерших пациентов составил  $39,2 \pm 14,7$  лет. Наибольшее количество летальных случаев наблюдали в группе пациентов 18–49 лет (77,0% от числа обследованных), 50,8% составляли женщины, причем 19,3% из них были беременными на разных сроках гестации. Для исследования были взяты также мазки из носоглотки больных детей с тяжелой формой пневмонии (32 мазка). После выделения вирусов гриппа в культуре была проведена их идентификация.

В большинстве случаев летальной пневмонии этиологическим агентом выступал вирус гриппа A(H1N1)pdm09, причем вирусная или бактериальная коинфекция была обнаружена менее чем в 20% случаев. Наиболее часто встречалось коинфицирование риновирусом: почти в 50% случаев в ткани легких определялась РНК риновируса. В 8,3% в материале была обнару-

жена ДНК бокавируса, в 16,6% случаях – ДНК аденовируса, в 8,3% – РНК парагриппа типа 2 и типа 4, причем парагриппозная инфекция, вызванная вирусом 4 типа осложняла течение инфекции, вызванной пандемическим штаммом вируса гриппа, а в другом случае парагрипп 2 типа был обнаружен вместе с инфекцией вирусом гриппа типа В.

При исследовании мазков из зева вирус гриппа А(Н1N1) был выделен в 21,9% случаев, у такого же количества (по 7 случаев из 32 ) детей были выделены вирус А(Н3N2) и вирус группы В. У 11 детей пневмония была вызвана коронавирусом (7 случаев) и риновирусом (1 случай) в трех случаях имела место бактериальная пневмония. Вирусное (адено- и риновирусное) коинфицирование в группах больных гриппом отмечалось в 23,8 % случаев. Таким образом, в изученных в нашей работе случаях летальной пневмонии при гриппе и тяжелой нелетальной патологии дыхательной системы у детей случаи коинфицирования бактериальными или вирусными агентами обнаружены менее чем в четверти случаев.

## **РОЛЬ ТН-ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗВИТИИ ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ПОДКОЖНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ МЫШЕЙ БАКТЕРИЕЙ *AEROMONAS HYDROPHILA***

<sup>1</sup>Хомякова Т.И., <sup>1</sup>Макарова О.В., <sup>2</sup>Хомяков Ю.Н.

<sup>1</sup>НИИ морфологии человека,

<sup>2</sup>ВНЦ молекулярной диагностики и лечения, Москва, Россия

В работе исследованы морфологические изменения печени при подкожном введении патогенного штамма *Aeromonas hydrophila* (инфицирующая доза  $1,8 \times 10^8$  КОЕ), у белых беспородных мышей, а также у мышей линий Balb/C и C57Bl/6 в разные сроки после инфицирования.

У беспородных мышей, а также мышей обеих линий в контрольных группах патологических изменений в печени на светооптическом уровне не выявлено. У белых беспородных мышей на 3-и сутки после подкожного инфицирования бактерией *A. hydrophila* обнаружены анизоцитоз ядер, признаки мелковакуольной дистрофии гепатоцитов и выраженной мезенхимальной воспалительной реакции, которые усиливались на 7-е сутки эксперимента. В эти сроки на гистологических срезах выявляли гранулемы,

состоявшие из компактных скоплений макрофагов (1–3 в поле зрения при ув.200. На 21–28-е сутки исследования признаки дистрофии гепатоцитов были менее выраженными и распространенными, гранулемы состояли из макрофагов и эпителиоидных клеток, количество их снижалось в ходе эксперимента и на 28 сутки составляло 0–1 в п.з при ув.200.

У мышей линии C57Bl/6 с преимущественно Th-1 типом иммунного ответа на 3-и сутки после инфицирования в печени была выявлена диффузная распространенная дистрофия гепатоцитов. На 7–14-е сутки на фоне выраженных дистрофических изменений гепатоцитов в дольках печени обнаруживались макрофагальные гранулемы (3–5 в п.з. при ув.200), состоящие из 5–40 клеток, представленных, в основном, макрофагами с крупным ядром и слабо-базофильной цитоплазмой. На 21-е сутки эксперимента гранулемы состояли из 5–20 клеток, представленных эпителиоидными клетками и макрофагами с небольшим ядром и эозинофильной цитоплазмой (2–4 в п.з.). На 28-е сутки исследования выраженность дистрофических изменений снижалась, число макрофагальных и эпителиоидноклеточных гранул, уменьшалось до 1–3 в п.з.

У мышей Balb/C с преимущественно Th-2 типом иммунного ответа на 3-и сутки после инфицирования в печени выявлялись анизоцитоз ядер гепатоцитов и признаки выраженной дистрофии гепатоцитов мезенхимально-воспалительной реакции, которые сохранялись на 7–14 сутки, снижались на 21–28-е сутки. Гранулем не было обнаружено ни на одном из сроков исследования.

Таким образом, при инфицировании патогенным штаммом *A. hydrophila* (ИД  $4,2 \times 10^8$  КОЕ) в печени белых беспородных мышей, а также мышей обеих линий, развивались дистрофические изменения гепатоцитов и мезенхимальная воспалительная реакция, выраженность которых была максимальна у беспородных мышей и у мышей C57Bl/6 на 7–14 сутки и снижалась к 28 суткам. У мышей Balb/C воспалительно-реактивные изменения проявлялись раньше, были максимально выражены на 3–14-е сутки, снижение воспаления отмечалось к 21 суткам.

Макрофагальные гранулемы были обнаружены в срезах печени белых беспородных мышей, а также в печени мышей линии C57Bl/6, при этом картина гранулематозного гепатита была более выражена и продолжительна у мышей с Th-1 типом иммунного ответа. У мышей Balb/C с Th-2 типом иммунного ответа гранулем в печени не было выявлено.

# **ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

*Хохлова О.И., Калаева Г.Ю., Устьянцева И.М.*

*Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров, Ленинск-Кузнецкий, Россия*

Известно, что около половины костной массы взрослых, определяющей ее прочность на протяжении всей жизни, накапливается во время скачка роста в подростковом периоде. Несостоятельность соединительной ткани в этом возрасте может привести к нарушению структуры и качества костей, способствуя раннему развитию остеопении и остеопороза. Несмотря на широкое распространение в популяции недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), ее вклад в данных процессах недостаточно изучен.

Целью работы было выявить особенности метаболизма костной ткани у подростков с НДСТ.

Одновременно обследовано 33 подростка в возрасте от 11 до 14 лет: 17 – с НДСТ (основная группа) и 16 – здоровых (контрольная группа). По возрасту, по соотношению количества мальчиков и девочек, по физическому и половому развитию группы соответствовали друг другу. В исследование не включали подростков с дисгармоничным развитием, с нарушениями полового развития, с сахарным диабетом, с нарушениями функции щитовидной железы. Состояние костного метаболизма оценивали по содержанию в крови маркеров формирования кости (остеокальцина и общего аминотерминального пропептида проколлагена I типа – PINP) и резорбции (продукта деградации коллагена I типа:  $\beta$ -CrossLaps). Концентрации PINP и  $\beta$ -Crosslaps определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе «Cobas 6000» (Япония), остеокальцина, инсулина, кортизола и соматотропного гормона (СТГ) – на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Immolute» (США). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Для выявления различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, наличие связей устанавливали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

У подростков с НДСТ выявлено пониженное, по сравнению с контролем, содержание в сыворотке крови PINP и остеокальцина при нормальном уровне  $\beta$ -CrossLaps и повышенной концентрации СТГ, что может быть обусловлено пониженной чувствительностью рецепторного аппарата соединительной ткани к действию СТГ. Данное предположение подтверждалось отсутствием у подростков основной группы корреляционной связи между PINP и СТГ, установленной в контрольной группе. В то же время у подростков с НДСТ выявлена обратная корреляционная связь между инсулином и СТГ (свидетельствующая о контринсулярном эффекте повышенного уровня СТГ). Длительное контринсулярное воздействие СТГ может привести к развитию инсулинопении, что, в свою очередь, способствует угнетению обеих фаз ремоделирования костной ткани.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении процессов костного метаболизма у подростков с НДСТ, характеризующемся снижением интенсивности формирования костной ткани с относительным преобладанием резорбции. Данный факт, а также взаимоотношения СТГ – инсулин, позволяют отнести подростков с НДСТ в группу риска по раннему развитию остеопении и остеопороза.

## **РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В РЕГУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННОСТИ**

*Храмцова Ю.С.*

*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия*

Неослабевающий интерес исследователей к свойствам тучных клеток объясняется их полифункциональностью, участием в различных адаптивных реакциях и патологических процессах (О.С. Арташян, 2006; М.В. Кондашевская, 2010). Высказана гипотеза о том, что тучные клетки по-разному реагируют на повреждение тканей с разной степенью иммуноприивилегированности и, соответственно, неравноценно их участие в регуляции репаративных процессов разных тканей. Для проверки данной гипотезы было проведено исследование тучных клеток и основных морфометрических показателей 2 типов тканей с разной степенью иммуноприивилегированности (кожи и семенника) при их повреждении, а также в условиях исключения мастоцитов из процессов регуляции путем их инактивации.

Эксперименты проведены на крысах линии Вистар. Повреждение семенника и кожи наносили путём прокола иглой диаметром 3 мм. В качестве инактиватора тучных клеток применяли препарат кетотифен, который давали перорально 2 раза в сутки в дозе 0,1 мг в течение 7 суток. Оценку тучных клеток и репаративные процессы в семенниках и коже изучали на 1, 7 и 30 сутки после операции. Значимость различий при статистической обработке экспериментального материала оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

При анализе морфофункционального состояния тучных клеток кожи и семенника в процессе репаративной регенерации было выявлено, что при повреждении в обеих тканях происходит увеличение количества мастоцитов и повышение их синтетической и дегрануляционной активности. Кетотифен стабилизирует мембраны тучных клеток и уменьшает, тем самым, выделение гранул в межклеточное пространство, снижая до минимума возможные регуляторные эффекты мастоцитов на клетки-мишени. Это подтверждается снижением индекса дегрануляции тучных клеток в обеих исследуемых тканях при введении препарата. Таким образом, реакция со стороны тучных клеток на повреждение является однотипной вне зависимости от вида ткани и выражается в миграции мастоцитов в зону повреждения, а также активации их деятельности за счет двух различных механизмов: увеличение количество синтезируемых гранул в своей цитоплазме и активной секреции их в межклеточное пространство. Данная реакция является ранней, т.к. развивается уже на первые сутки после повреждения.

Несмотря на однотипность реакции со стороны тучных клеток, репаративные процессы на фоне инактивации тучных клеток в двух исследуемых тканях протекали по-разному. Так, инактивация тучных клеток препаратом кетотифен тормозит процессы характерные для нормального протекания репаративной регенерации кожи: не происходит достоверного увеличения толщины дермы и эпидермиса, количества кровеносных сосудов, фибробластов и коллагеновых волокон, замедляется формирование рубца.

При этом установлено, что репаративная регенерация семенника на фоне выключения тучных клеток улучшается. Это выражается, прежде всего, в сохранении и увеличении числа сперматогоний, которые являются пролиферативным пулом для всех последующих стадий сперматогенеза.

Таким образом, количество и функциональная активность тучных клеток может служить маркером интенсивности регенераторных процессов, однако в разных тканях в зависимости от их степени иммунопривилегиро-

ванности данный показатель будет свидетельствовать о разной динамике восстановления.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СРЕДИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОТРЯДОВ ГУСЕОБРАЗНЫЕ И РЖАНКООБРАЗНЫЕ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ В 2014 ГОДУ**

*Циванюк М.А., Андриясов А.В., Сосипаторова В.Ю., Алтунин Д.А.,  
Чагина С.А., Чвала И.А., Ирза В.Н.*

*Федеральный центр охраны здоровья животных, Владимир, Россия*

Грипп птиц (ГП) и ньюкаслская болезнь (НБ) – это наиболее эпизоотологически и экономически значимые болезни птиц, наносящие огромный урон птицеводству во всем мире. Дикие водоплавающие птицы, прежде всего представители отрядов *Гусеобразные* и *Ржанкообразные*, являются естественным резервуаром вирусов гриппа А (J.Runstadler и др., 2013). Важным регионом для контроля и изучения распространения вирусов гриппа А и НБ птицами во время миграции в Евразии является юг Красноярского края, через который проходят основные миграционные маршруты диких птиц между Китаем, странами Юго-Восточной Азии и Россией, объединяя огромные популяции птиц различных видов в Центрально-Азиатский пролетный путь (Марченко В.Ю. и др., 2012).

Целью данной работы было проведение мониторинговых исследований для установления циркуляции вирусов гриппа А и НБ среди представителей отрядов *Гусеобразные* и *Ржанкообразные* на территории Красноярского края.

Пробы биологического материала (внутренние органы) исследовали с применением молекулярно-генетических методов (ПЦР), вирусовыделением в эмбрионах СПФ-кур; пробы сыворотки на наличие антител к вирусу гриппа А исследовали в РДП, а на наличие антител к вирусу ньюкаслской болезни в РТГА в соответствии с общепринятыми методиками (Manual, OIE, 2014).

Материал для исследований был получен из Большемурутинского, Сухобузимского, Манского, Березовского, Идринского, Балахтинского, Козульского и Емельяновского районов Красноярского края.

На наличие антител к вирусам гриппа А и НБ было исследовано 122 пробы сыворотки от представителей отряда *Гусеобразные* (кряквы,



широконоска и чирок-свистунок) и 45 проб от представителей отряда *Ржанкообразные* (длиннопалый песочник, турухтан, черныш и фифи). При исследовании проб сыворотки на наличие антител к вирусу гриппа А, положительных результатов не было. При тестировании на наличие антител к вирусу НБ было обнаружено 5 положительных проб сыворотки от чернышей и 11 – от фифи.

Пробы патологического материала исследовали методами ПЦР и вирусовыделением. От представителей отряда *Гусеобразные* (кряква, широконоска, чирок-свистунок и хохлатая чернеть) было исследовано 34 пробы внутренних органов, а от представителей отряда *Ржанкообразные* (гаршнеп, турухтан, и фифи) – 3 пробы. При исследовании методом ПЦР выявлены фрагменты геномов вируса гриппа А от крякв и широконосок, а также НБ от широконоски. При заражении эмбрионов СПФ-кур пробами патологического материала был выделен 1 изолят вируса гриппа А от широконоски. При типировании с панелью референтных сывороток (IZSve, Италия) было установлено, что вирус принадлежит к Н3 подтипу вируса гриппа А. Изоляты вируса НБ выделены не были.

На основании данных исследований можно сделать вывод о циркуляции вирусов гриппа А и НБ среди представителей отрядов *Гусеобразные* и *Ржанкообразные*, являющихся естественным резервуаром и типичными представителями орнитофауны Красноярского края.

## **ВЛИЯНИЕ ПРОБЕНЕЦИДА НА РЕГУЛЯЦИЮ ОБЪЕМА ГЛАВНЫХ КЛЕТОК СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОК ПОЧКИ**

*Цымпилов В.С., Батурина Г.С., Каткова Л.Е., Соленов Е.И.  
Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

Главные клетки собирательных трубок наружного мозгового вещества (OMCD) почки находятся в постоянном контакте с канальцевой жидкостью, осмотическое давление которой изменяется в широких пределах. Главные клетки, очевидно, имеют эффективные механизмы поддержания осмотического гомеостаза, чтобы функционировать в условиях изменяющегося осмотического давления среды. Клетка в гипотоническом растворе набухает и развивает реакцию, известную как RVD (регуляторное уменьшение объема). В основе этого механизма лежит выведение осмотически

активных ионов из клетки с одновременным выходом воды. Органические ионы играют важную роль в реакции RVD и, согласно современным представлениям, определяют величину объема клетки.

Задачей настоящего исследования было выявить эффект ингибирования транспорта органических ионов на динамику RVD главных клеток OMCD. Эксперименты проводили на открытых концах фрагментов собирательных трубок, полученных методом микродиссекции. Транспорт органических анионов ингибировали пробенецидом ( $3 \times 10^{-4}$  М). Метод измерения клеточного объема основан на гашении флуоресцентного красителя кальцеина белками цитоплазмы (Solenov, 2004), при этом относительная флуоресценция кальцеина пропорциональна относительному объему клетки. Скорость процесса оценивали по коэффициенту регрессии графика относительной флуоресценции.

В экспериментах было показано, что пробенецид достоверно снижает скорость набухания клеток в гипотонической среде (контроль  $0,35 \pm 0,06$ ; опыт  $0,08 \pm 0,03$ ;  $p < 0.01$ ,  $n=6$ ), снижает интенсивность процесса RVD (контроль  $-0,075 \pm 0,014$ ; опыт  $-0,009 \pm 0,003$ ;  $p < 0.01$ ,  $n=6$ ). Меняется относительная флуоресценция до и после гипотонического шока (контроль  $17,83 \pm 1,05$ ; опыт  $1,8 \pm 0,37$ ;  $p < 0.001$ ,  $n=6$ ). По результатам исследования сделано заключение о значительной роли пробенецид-зависимых органических анионов в механизме поддержания осмотического гомеостаза главных клеток собирательных трубок.

## **ПРОДУКЦИЯ INOS МАКРОФАГАМИ И ЛИМФОЦИТАМИ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННОМ ГАСТРИТЕ**

***Черданцева Л.А., Потапова О.В., Шаркова Т.В., Беляева Я.Ю.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Одной из частых причин развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка, сопровождающихся морфологической перестройкой слизистой оболочки с дисрегенераторными проявлениями является *H. pylori*. В эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-ассоциированном воспалении формируется клеточный воспалительный инфильтрат с содержанием лимфоцитов, плазмочитов и макро-

фагов. Эти клетки являются источником цитокинового повреждения слизистой оболочки желудка, в котором неоднозначную роль играет индуцибельная NO-синтаза (iNOS). Однако вклад лимфоцитов и макрофагов в реализацию кислород-зависимых механизмов защиты недостаточно изучен на тканевом и клеточном уровне при использовании биопсийного материала слизистой желудков, что и определило цель собственного исследования.

В исследовании использовали биоптаты антрального отдела желудка с впервые верифицированным диагнозом «хронический гастрит» (2009–2013). Материал получали при проведении гастроскопии с прицельной биопсией слизистой антрального отдела желудка. Использовали метод световой микроскопии с применением стандартных методик окраски гематоксилином и эозином для определения степени выраженности и активности хронического гастрита и по методу Гимза для определения степени обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Иммуногистохимический (ИГХ) анализ слизистой желудка проводили с помощью непрямого стрептавидин-пероксидазного метода с использованием специфических первичных антител против индуцибельной NO-синтазы (iNOS («Spring BioScience»)).

По результатам гистологической оценки было выделено две группы исследования: 1–62 биоптата от пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным умеренно выраженным гастритом умеренной степени активности со степенью бактериальной контаминации (*H. pylori* +); 2–56 биоптатов от пациентов с хроническим *H. pylori*-негативным умеренно выраженным гастритом умеренной степени активности. Показатели численной плотности iNOS+ лимфоцитов и макрофагов были в 2 раза большими в 1 группе исследования, чем во 2 группе. При этом количество iNOS+макрофагов было большим, чем количество iNOS+лимфоцитов в 1,3 раза в обеих группах исследования.

Индукцибельная форма NO-синтазы связана с выработкой NO – фактора кислород-зависимой системы антибактериальной защиты. Однако чрезмерное накопление реактивных метаболитов кислорода в тканях обуславливает токсическое воздействие на клетки тканей с их вторичной альтерацией независимо от наличия этиологического фактора и усугубляет воспаление формированием тяжелых деструктивных изменений и дисрегенераторных нарушений, что проявлялось в виде эрозий и очаговой кишечной метаплазии (полной и неполной), более выраженных при *H. pylori*-ассоциированном гастрите.

# **ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОГО ФЕНОЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА ТС-13 НА ОСОБЕННОСТИ ГРАНУЛЕМОГЕНЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТУБЕРКУЛЁЗНОМ ВОСПАЛЕНИИ**

*Черданцева Л.А., Шаркова Т.В., Меньщикова Е.Б., Потапова О.В.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Инфицирование *Micobacterium tuberculosis* приводит к развитию хронического гранулематозного воспаления, характерным признаком которого является формирование в органах гранулём, состоящих преимущественно из макрофагов и эпителиоидных клеток (Шкурупий В.А., 2007). Поскольку *M. tuberculosis* – внутриклеточный паразит, персистирующий в макрофагах организма-хозяина, применение веществ, способных регулировать функциональное состояние клеток этого типа, может оказывать существенное влияние на процессы гранулемогенеза. К числу таких соединений относится водорастворимый фенол 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропилтиосульфат натрия (ТС-13), синтезированный в НИИ химии антиоксидантов (Новосибирск, Россия) (Просенко А.Е. и др., 2001), который обладает прямым и непрямым антиоксидантным действием и проявляет противовоспалительную активность (Menshchikova E. et al., 2014).

Диссеминированное туберкулёзное гранулематозное воспаление моделировали на мышах линии BALB/c путем однократного внутривенного введения каждому животному 0,5 мг вакцины БЦЖ (ФГУП НПО Микроген, Москва) в 0,2 мл 0,9% водного раствора NaCl. Животным 1 (контрольной) группы вводили 0,2 мл 0,9% водного раствора NaCl, мышей 2 группы (сравнения) инфицировали вакциной БЦЖ, мыши 3 (опытной) группы в течение 30 дней после инъекции вакцины БЦЖ получали с питьевой водой ТС-13 из расчета 100 мг/кг массы тела. Образцы печени для исследования получали через 30 суток после инфицирования.

При исследовании гистологических препаратов печени мышей 2 и 3 групп выявили наличие диффузно, преимущественно периваскулярно расположенных гранулём с выраженным содержанием макрофагов. Помимо этого наблюдали деструктивные изменения в виде участков слабой и умеренной гидропической дистрофии гепатоцитов, умеренное очаговое полнокровие синусоидных капилляров. В опытной группе животных выявили формирование макрофагальных гранулём со значительным содержанием

лимфоцитов. Гранулемы имели периваскулярную локализацию. При этом в печени мышей опытной группы численная плотность и диаметр гранулем были меньше, чем в группе сравнения, в 2,5 и 1,4 раза соответственно.

В клеточном составе гранулем инфицированных мышей обеих (2 и 3) групп преобладали макрофаги (более 55%). Также отмечали значительное (около 30%) содержание лимфоцитов. Относительное количество эпителиоидных клеток в составе гранулем, являющееся важным показателем степени их зрелости, в опытной группе составило 10%, что в 1,4 раза меньше, чем в группе сравнения.

Таким образом, применение водорастворимого фенольного антиоксиданта ТС-13 на ранних этапах (до 1 месяца) развития БЦЖ-индуцированного гранулематозного воспаления приводило к подавлению гранулематозного процесса, что было выражено в уменьшении количества и размеров гранулем в печени мышей со снижением процентного содержания в их составе эпителиоидных клеток. Мы предполагаем, что такой эффект обусловлен не столько прямым антиоксидантным действием ТС-13, сколько его способностью индуцировать сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE.

## **СИНТЕЗ И ПРЕРЕЦЕПТОРНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ КОРТИКОСТЕРОНА В ДИНАМИКЕ ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННОГО ДИОКСИДОМ КРЕМНИЯ**

*Черкасова О.П., Селятицкая В.Г.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Биологическое действие глюкокортикоидных гормонов в тканях зависит от активности 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (11 $\beta$ -ГСД), ключевого фермента их пререцепторного метаболизма, который осуществляет взаимопревращение кортикостерона (КС) и 11-дегидрокортикостерона (11ДГКС) у крыс. Первая изоформа (11 $\beta$ -ГСД-I) солокализована с глюкокортикоидными рецепторами и *in vivo* катализирует преимущественно реакцию восстановления 11-ДГКС в КС, играя важную роль в поддержании высоких уровней физиологически активных глюкокортикоидов в клетке. Изоформа 11 $\beta$ -ГСД-I проявляет высокую активность в печени, гиппокампе, легких и жировой ткани. Она обнаружена в клетках иммунной системы, где активность фермента зависит

от стадии воспалительного ответа. Вторая изоформа фермента (11 $\beta$ -ГСД-II) солокализована с минералокортикоидными рецепторами, осуществляет превращение КС в 11ДГКС в почках, обеспечивая тем самым селективность этих рецепторов. Надпочечники (НП) крыс содержат обе изоформы 11 $\beta$ -ГСД, что позволяет поддерживать содержание КС в железе в условиях резкого изменения активности реакций стероидогенеза. В работе исследовали активность 11 $\beta$ -ГСД в НП, коре почек и печени крыс в динамике развития хронического гранулематозного воспаления, вызванного внутривенным введением суспензии микрокристаллов диоксида кремния.

В первые сутки после введения диоксида кремния наблюдали увеличение содержания КС и 11ДГКС в НП крыс. При этом было отмечено снижение уровня прогестерона более чем в два раза. На 3 сутки эксперимента содержание КС в НП снижалось; еще более выраженное снижение содержания КС было отмечено на 14 сутки (в 3,8 раза). Содержание 11ДГКС, напротив, не отличалось от величины соответствующего показателя у контрольных животных на 3 и 14 сутки эксперимента. На 14 сутки эксперимента содержание прогестерона увеличивалось в 2,5 раза, что свидетельствует об ингибировании только конечных этапов биосинтеза кортикостероидных гормонов. На 22 сутки содержание КС восстанавливалось до величины соответствующего показателя у контрольных животных, а содержание 11ДГКС снижалось, указывая на его использование в качестве субстрата для первой изоформы 11 $\beta$ -ГСД-I и восстановления содержания КС в железе.

Содержание КС в плазме крови в первые сутки после введения диоксида кремния возрастало в два раза по сравнению с контрольными крысами. На 3 сутки эксперимента наблюдали снижение содержания КС в 1,6 раза, но содержание 11ДГКС при этом увеличивалось. На последующих сроках содержание КС и 11ДГКС в крови не отличалось от величин соответствующих показателей у контрольных крыс. Повышение содержания КС в крови на 14 сутки воспаления относительно величины показателя на 3 сутки воспаления явилось следствием активации фермента 11 $\beta$ -ГСД-I в печени и снижения активности 11 $\beta$ -ГСД-II в почках. На 22 сутки после введения диоксида кремния величины изученных показателей возвращались к исходным значениям.

Таким образом, реакция адренокортикальной системы при гранулематозном воспалении носит фазный характер ответа на стрессорное воздействие. Начальная фаза гиперактивности меняется к 14 суткам на фазу ингибирования конечных этапов синтеза кортикостероидных гормонов в НП. При этом поддержание концентрации КС в крови осуществляется за счет

активации первой изоформы 11 $\beta$ -ГСД-I в НП и печени, а также ингибирования второй изоформы 11 $\beta$ -ГСД-II в почках.

## **РОЛЬ ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ С НОРМАЛИЗОВАННЫМ ДАВЛЕНИЕМ**

<sup>1</sup>Черных В.В., <sup>3</sup>Бгатова Н.П., <sup>2</sup>Шваюк А.П., <sup>2</sup>Горбенко О.М. ,

<sup>1</sup>Ермакова О.В., <sup>1,2</sup>Трунов А.Н.

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова,  
Новосибирский филиал,

<sup>2</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины,

<sup>3</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск,  
Россия

В научной литературе активно дискутируется значимость и роль свободнорадикальных процессов, нарушений местного иммунного реагирования, дисбаланса различных групп цитокинов, клеточных факторов роста и других биологически активных субстанций в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), а также их влияние на деятельность глутамат-кальциевого каскада, лежащего в основе феномена эксайтотоксичности; обсуждаются механизмы развития нейродегенерации, повреждение трабекулы, апоптоз клеток зрительного нерва. Для разработки новых патогенетически обоснованных методов комплексного лечения глаукоматозного процесса требуется дальнейшее углубленное изучение его патогенеза. В этой связи целью работы было изучить активность воспалительных и роль морфофункциональных нарушений в патогенезе ПОУГ.

Было обследовано 120 пациентов с диагнозом ПОУГ с нормализованным ВГД. В слезной жидкости было проведено определение концентрации ТБК-реактивных продуктов, SH-групп, TGF –  $\beta$ 2, MMP -9, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, аутоантител к антигенам нативной ДНК (ААТ к АГ нДНК) и ЦИК. Проведено иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование структуры трабекулярной сети, шлеммова канала и цилиарного тела.

В результате проведенного исследования было показано достоверное повышение в слезной жидкости концентраций ТБК-реактивных продук-

тов, TGF –  $\beta$ 2, MMP -9, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ААТ к АГ нДНК на фоне снижения SH-групп. Значимым представляется установленное в исследовании повышение в слезной жидкости обследованных пациентов с начальной стадией ПОУГ TGF- $\beta$

## **НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

*<sup>1</sup>Черных Д.В., <sup>1</sup>Смирнов Е.В., <sup>2</sup>Шваюк А.П., <sup>2</sup>Горбенко О.М.,*

*<sup>2</sup>Обухова О.О., <sup>1,2</sup>Трунов А.Н., <sup>1</sup>Черных В.В.*

*<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова,*

*Новосибирский филиал,*

*<sup>2</sup>НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Не вызывает сомнения, что одним из тяжелых специфических поражений глаза при сахарном диабете является пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР). В ряде исследований последних лет показано, что значимую роль в механизмах развития ПДР играет прогрессивное нарастание содержания фактора роста сосудистого эндотелия, а также дисбаланс биологически активных веществ, обладающих пролиферативной, ангиогенной, а также антиангиогенной активностью.

Обсуждается значимость в патогенезе ПДР активности воспалительного процесса и иммунного реагирования, дисбаланс различных классов цитокинов, матричных металлопротеиназ и других биологически активных субстанций. Однако многие аспекты патогенеза ПДР остаются недостаточно изученными, а сведения, касающиеся значимости дисбаланса цитокинов во взаимосвязи с активацией синтеза факторов роста различной направленности, остаются дискуссионными. Все вышеизложенное позволило сформулировать цель настоящего исследования: изучить содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора пигментного эпителия (PEDF), трансформирующего фактора роста бета-2 (TGF- $\beta$ 2) и некоторых цитокинов в стекловидном теле пациентов с ПДР.

Было обследовано 63 пациента (63 глаза), прошедших хирургическое лечение по поводу тракционной отслойки сетчатки. Средний возраст составил  $52.6 \pm 4.5$  года. Количество женщин в обследованной группе было 34, мужчин – 29. Все пациенты в зависимости от наличия ПДР были разделены



на 2 группы. Основную группу составили 38 пациентов (38 глаз) с ПДР и тракционной отслойкой сетчатки. Средний возраст пациентов  $50.5 \pm 3.2$  года (46–62 года); количество женщин в группе – 22, мужчин – 16. Сахарный диабет 1 типа был у 8 пациентов, сахарный диабет 2 типа – у 30 пациентов. Стаж заболевания сахарным диабетом у всех пациентов был более 8 лет (8–16 лет). Содержание гликозилированного гемоглобина HbA1c составило 9.9% (6.9% – 12.2%). Методом иммуноферментного анализа определены концентрации VEGF, PEDF, TGF- $\beta$ 2, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), ИЛ- 4, 6, 8, 10, 17A.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о наличии нарушений цитокиновой регуляции в механизмах развития ПДР. В патогенезе ПДР установлена активность местного воспалительного процесса (достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-17A, ИЛ-8, ИЛ-6, MCP-1). В исследовании показано, что в процессы пролиферации при ПДР вовлечен не только фактор роста эндотелия сосудов, но и TGF- $\beta$ 2 и ИЛ-4, обладающий, кроме противовоспалительных свойств, пролиферативной и фибропластической активностью. Выявленное в исследовании достоверное повышение в стекловидном теле пациентов с ПДР белка MCP-1 позволяет сделать предположение об его участии в механизмах сосудистой пролиферации при изучаемом патологическом процессе. Установленные коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями свидетельствуют о сопряженности активности иммунновоспалительного процесса и сосудистой пролиферации в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии.

## **ИНДУКЦИЯ АУТОФАГИИ МОДИФИЦИРОВАННЫМИ ДЕКТРАНАМИ**

<sup>1</sup> *Чечушков А.В., <sup>1</sup>Зенков Н.К., <sup>1</sup>Меньщикова Е.Б., <sup>1</sup>Троицкий А.В.,  
<sup>1,2</sup>Шкурупий В.А.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,  
<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Представление об аутофагии за последние десять лет претерпело существенные изменения. В частности, стало очевидно, что аутофагия является важным механизмом изоляции и устранения патогенов, персистирующих

в цитоплазме клеток, в том числе микобактерии туберкулеза, а фармакологическая индукция (например, рапамицином) может существенно усилить эффект. Однако такого рода фармакологические воздействия сопровождаются выраженными системными побочными эффектами. В связи с этим поиск принципиально новых подходов к индукции аутофагии является важной задачей при разработке патогенетических подходов к терапии туберкулеза. На роль такого индуктора могут претендовать окисленно модифицированные декстраны, которые ранее продемонстрировали значительный противотуберкулезный эффект; вероятный механизм индукции ими аутофагии состоит в умеренном повреждении эндосом и лизосом. Целью данной работы являлась проверка реализации данной модели *in vitro*.

Исследование проведено на макрофагоподобных клетках линии J774, на которые воздействовали различными концентрациями окисленных декстранов с молекулярной массой 40 и 70 кДа. Аутофагосомы маркировали с помощью антител к белку LC3B (Life Technologies, США) в условиях ингибирования созревания аутофагосом хлорохином. Параметры внутриклеточного трафика окисленных декстранов изучали с применением флуоресцентно-меченных окисленных декстранов (метками FITC и Rhodamine), внутриклеточный pH – посредством трейсирования кислотных компартментов флуоресцентными витальными маркерами LysoTracker Red DND-99 и LysoSensor Green DND-189 (Life Technologies) с помощью проточного цитофлуориметра FACSCalibur (BD, США) и лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM710/NLO (Zeiss, Германия).

Показано, что окисленные декстраны вызывают выраженное увеличение количества LC3B-позитивных везикул (аутофагосом) уже в течение первого часа после начала инкубации. С помощью флуоресцентно-меченных декстранов показано, что характер их накопления зависит от дозы и длительности инкубации. С помощью LysoTracker DND-99 продемонстрировано, что окисленные декстраны попадают в клетки путем эндоцитоза и транспортируются в поздний эндосомальный и лизосомальный компартменты, при этом повышая величину лизосомального pH до значения более 6, то есть вызывают выраженное снижение концентрации протонов, необходимой для нормального функционирования эндосомального трафика. В то же время спустя сутки после начала инкубации количество лизосом возрастает, что, вероятно, отражает ответную компенсаторную реакцию клеток на уменьшение пула функционирующих органелл под влиянием декстранов. В свою очередь увеличение пула лизосом способствует реализации процесса аутофагии, требующе-

го слияния аутофагосом с лизосомами для деградации захваченных мишеней.

Таким образом, окислительная модификация декстранов является перспективной основой для создания принципиально новых фармакологических индукторов аутофагии, которые благодаря попаданию в клетки моноцитарно-макрофагального ряда могут способствовать увлечению их резистентности к персистенции внутриклеточных патогенов.

## **БИОЭЛЕМЕНТЫ В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ ОЖИРЕНИИ У КРЫС**

**<sup>1</sup> Чурин Б.В., <sup>2</sup> Трунова В.А., <sup>2</sup> Зверева В.В., <sup>2</sup> Сидорина А.В.**

<sup>1</sup> *Институт молекулярной патологии и патоморфологии,*

<sup>2</sup> *Институт неорганической химии имени А.В. Николаева, Новосибирск,  
Россия*

Природа возникновения и развития ожирения остается недостаточно изученной, в связи с чем отсутствуют действенные методы его лечения и профилактики. В пищевом рационе населения, особенно в развитых странах, существенно снизилось потребление не только клетчатки, но и многих химических элементов, что в значительной степени обусловлено обеднением ими почв, а, следовательно, и сельскохозяйственных продуктов. Кроме того, много химических элементов теряется в процессе приготовления пищевых продуктов по современным технологиям.

Целью работы было изучить перераспределение биоэлементов в органах и тканях крыс при алиментарном ожирении. Эксперимент проведен на крысах Вистар с исходной массой 200–300 г. Контрольная группа животных (31 крыса) содержалась на рационе вивария, а опытная (31 крыса) дополнительно получала свиное сало, которое было доступно круглосуточно на протяжении всего эксперимента. Через 3,5 мес каждая из групп животных подразделялась на две подгруппы. Одну выводили из эксперимента во время физиологического голода, а другую – через два часа после поедания свиного сала (1 г на 100 г массы тела). После забоя животных производили забор тканей печени и легких, в которых методом рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхрофазатронного излучения определялись концентрации К, Са, Мп, Fe, Cu, Zn, Se, Br, Sr. Кроме концентрации биоэлементов (БЭ) вычислялись коэффициенты корреляции Спирмена.

К концу эксперимента масса опытных крыс оказалась на 20 % выше, чем у контрольных за счет более выраженных жировых отложений в подкожной клетчатке, в области большого и малого сальников и почечного ложа. У крыс с алиментарным ожирением в состоянии физиологического голода концентрация БЭ в печени и легких не отличалась от показателей в контрольной группе. Вскоре после употребления свиного сала концентрация БЭ в тканях обеих групп животных не изменилась. У крыс с алиментарным ожирением устойчиво нарушен обмен веществ. Перераспределение МЭК в печени и легких в состоянии физиологического голода отражает эти изменения метаболизма. Через два часа после употребления свиного сала МЭК в печени и легких также изменились, но характер изменений при АО существенно отличался от контрольных животных, что отражает особенности метаболизма у крыс с АО в процессе пищеварения. МЭК имели как положительную, так и отрицательную направленность, что подтверждает сведения о синергетических и антагонистических отношениях между БЭ в тканях организма.

Таким образом, изменение обменных процессов в организме можно контролировать через МЭК в печени и легких – органах с активным метаболизмом. Если перегруппировка МЭК в этих органах имеет место в состоянии физиологического голода, следует предполагать стойкой нарушение метаболизма в организме, если же она возникла вскоре после еды, то это свидетельствует о временном изменении метаболизма. Изменения МЭК в печени и легких являются отражением самоорганизации биохимических процессов в организме, которая может быть как временной, так и постоянной. Результаты исследования подтверждают положение о том, чтобы БЭ в биохимических процессах действуют не только самостоятельно, но и через другие БЭ.

## **РЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ОХЛАЖДЕНИИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ**

*Шаньгина А.А., Федотов Д.М.*

*Северный (Арктический) федеральный университет  
имени М.В. Ломоносова, Архангельск, Россия*

Для Европейского Севера России холод является лимитирующим экологическим фактором, оказывающим значительное влияние на жизнедея-

тельность человека. Большинство исследований, направленных на оценку влияния локальной гипотермии проводится при однократном охлаждении конечностей достаточно низкими температурами. Однако в реальных условиях организм человека подвергается воздействию низких температур различной интенсивности. В связи с этим, целью нашего исследования явилось установление особенностей реактивности дыхательной системы у молодых лиц трудоспособного возраста при воздействии на кожу кисти низких температур различной интенсивности. Изучали показатели внешнего дыхания у 30 юношей и 30 девушек в возрасте 18–24 лет при локальном охлаждении кожи кисти в водной среде при температуре 24°, 15° и 8° С (J.Holmer, 1998), также производили оценку резервных возможностей и эффективности вентиляции дыхательной системы. Критический уровень значимости принимали равным  $p \leq 0,05$ .

При анализе полученных результатов у девушек отмечено статистически значимое увеличение показателей легочной вентиляции с понижением температуры локального холодового воздействия. Так, по сравнению с фоновыми значениями после охлаждения при температуре 24°, статистически значимо возросли: минутный объем дыхания (МОД) на 21,57% ( $p=0,001$ ), частота дыхания (ЧД) на 18,80% ( $p<0,001$ ), минутная альвеолярная вентиляция (МАВ) на 25,30% ( $p=0,03$ ); при температуре 15° увеличились: МОД на 22,55% ( $p=0,001$ ), ЧД на 15,04% ( $p=0,003$ ), МАВ на 21,69% ( $p=0,001$ ); при температуре 8° статистически значимо возросли: МОД на 39,22% ( $p=0,001$ ), ЧД на 15,79% ( $p=0,011$ ), МАВ на 40,96% ( $p=0,002$ ). Одновременно с этим установлено снижение коэффициента резерва дыхания (КРД) на 2,83% ( $p=0,001$ ) при 24°С, 3,62% ( $p=0,004$ ) при 15°С, 2,49% ( $p=0,001$ ) при 8°С. Показатели величины дыхательного объема (ДО), минутной вентиляции легких (МВЛ), резерва дыхания (РД), эффективности вентиляции (ЭВ) статистически значимо не изменялись. Следует отметить, что статистически значимые изменения показателей внешнего дыхания наблюдались у девушек вне зависимости от температуры воздействия.

У юношей при локальном охлаждении кисти водной средой с температурой 24°С отмечается статистически значимое увеличение ЧД на 16,9% ( $p<0,001$ ), снижение РД на 9,79% ( $p=0,001$ ) и МВЛ на 7,58% ( $p=0,033$ ). Также отмечено снижение РД на 6,26% ( $p=0,030$ ) при 15°С, в то время как ДО, МОД, МАВ, ЭВ, КРД статистически значимо не менялись. У юношей большая часть выявленных изменений установлена только при первичном охлаждении достаточно комфортной температурой, что может объясняться реакцией на сам факт гипотермии. Дальнейшее локальное охлаждение

при более низких температурах не вызвало выраженных реакций системы дыхания.

Проведенное исследование позволило оценить влияние локальной гипотермии кисти на состояние функции внешнего дыхания у молодых лиц трудоспособного возраста, проживающих на Европейском Севере России. Установленные изменения свидетельствуют о более высокой реактивности девушек трудоспособного возраста по сравнению с юношами, что, в свою очередь, должно учитываться при разработке нормативных документов, определяющих требования к условиям труда женщин при работе в условиях охлаждающего микроклимата.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ВИРУСА ГРИППА В ПОПУЛЯЦИЯХ ДИКИХ ПТИЦ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ (2014)**

*Шаршов К.А., Сивай М.В., Глуценко А.В., Курская О.Г., Гуляева М.А.,  
Алексеев А.Ю., Шестопалов А.М.*

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Вirus гриппа А (ВГА) был изолирован от большого числа видов животных, включая свиней, лошадей, морских млекопитающих, хищников и от множества видов диких и домашних птиц. При этом дикие птицы рассматриваются как главный резервуар вируса гриппа А в природе, и источник новых генетических сегментов для различных млекопитающих, включая человека. Дикие гусеобразные (отряд Anseriformes) являются естественными хозяевами (ВГА) и векторами для распространения данного патогена на отдаленные географические территории. Этому способствует водный образ жизни данных видов птиц и их миграционные перемещения.

В результате проведенных экспериментов в 2014 г. было собрано 264 образца от диких водоплавающих птиц на озере Чаны. Было выделено 33 изолята ВГА (процент выделения составил 12,5%) с использованием развивающихся куриных эмбрионов. В настоящее время проводится работа по установлению субтипов выделенных изолятов.

Проведен сравнительный анализ результатов изучения биологического разнообразия вируса гриппа А в популяциях диких птиц на исследуемой территории в период 2008–2014 годов. В этот период процент вирусоносительства у птиц варьировал от 3.42 до 12.5% (в 2008 г. зараженность птиц

составила 3.42%, в 2009 г. – 3.77%, в 2010 г. – 9.82%, в 2011 г. – 11.16%, в 2012 г. – 3.54%, в 2013 г. – 6.67%, в 2014 г. – 12,5%). В 2014 г. было обнаружено вирусоносительство преимущественно у гусеобразных, а также вирус был выделен от представителей отряда ржанкообразных. Показано, что территория Западной Сибири является ключевой для наблюдений за вирусом гриппа птиц.

Определены основные молекулярные маркеры биологических свойств вируса. Доклад содержит детальный сравнительный филогенетический анализ, а также анализ молекулярно-биологических маркеров и антигенных свойств.

## **ОБРАЗОВАНИЕ АНТИТЕЛ ПРИ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ ЧУЖЕРОДНОЙ КРОВИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА**

*Шаталина О.С.*

*Уральский НИИ сельского хозяйства, Екатеринбург, Россия*

Для поддержания генетического потенциала племенных стад проводят контроль родословной и достоверности происхождения племенных животных. Для определения достоверности происхождения используют реакцию гемолиза, при которой происходит связывание антигенов, находящихся в крови крупного рогатого скота с антителами (реагентами), используемыми для постановки реакции. Соединение антигенов и антител проходит в присутствии кроличьей сыворотки – комплемента.

Исследование направлено на создание банка иммуноспецифических сывороток для определения достоверности происхождения племенных животных с использованием донорских стад крупного рогатого скота уральского типа. Объектом исследования являются коровы и быки уральского голштинизированного типа. Находят животных-доноров, содержащих антигены, антитела к которым нужно получить, и животных-реципиентов, не содержащих их, но близких по антигенному составу к донорам. На первом этапе отобрано 35 доноров и 85 реципиентов. У доноров проводят забор крови, которую вводят реципиентам; после 3-го введения крови вырабатываются необходимые антитела. К настоящему времени изготовлено 25 из 54 реагентов, необходимых для иммуногенетической экспертизы.

Процесс выработки антител состоит в следующем. Существует большое количество клонов мезенхимальных клеток, отличающихся своей

способностью реагировать на антиген. Антиген отбирает из предсуществующих клонов клеток только те, с которыми он может реагировать, стимулируя их размножение. Следствием этого является увеличение количества клеток, обладающих сродством к данному антигену, образуется «клон» этих клеток, вырабатывающих специфические к данному клону антитела. Если антигенная стимуляция чрезмерна в силу избытка антигена или повышенной возбудимости клеток (во время их усиленного размножения в эмбриональном периоде), то клетка отвечает торможением своей активности. Явление иммунологической толерантности и распознавание «своего» объясняется подавлением в эмбриональном периоде клонов клеток, адаптированных к своим и вводимым извне антигенам. Важным является то, что поликлональные антитела даже против одной антигенной детерминанты гетерогенны как по структуре активного центра, так и по физико-химическим свойствам.

Клонально-селекционная теория хорошо соответствует большинству известных в настоящее время в иммунологии фактов. Однако наиболее часто подвергается сомнению возможность существования в организме клонов клеток, иммунологически компетентных по отношению ко всем антигенам, в том числе и вновь синтезированным и даже еще не синтезированным. В организме существуют клоны клеток, в большей или меньшей степени адаптированные к определенным антигенам. Под влиянием антигенного стимула начинается усиленная пролиферация этого клона. В ходе случайных мутаций клеток в силу продолжающегося антигенного раздражения усиленно размножаются клетки, обладающие все возрастающим родством к антигену вплоть до формулы «как ключ к замку» (<http://biofile.ru/bio/4456.html>). Таким же образом образуются антитела при иммунизации животных крупного рогатого скота. Антитела имеют различный титр (концентрацию антител) от нативного (неразведенного) до 1:512. Чем больше титр, тем на большее поголовье животных хватит полученных реагентов. Так происходит изготовление реагентов для постоянного контроля над племенным потенциалом популяции крупного рогатого скота.



# **ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК ЛИНИИ HBL-100 ПО ФАЗАМ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ**

*Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Чильчигашев Р.И.*

*Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия*

Развитие окислительного стресса при онкологических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и других заболеваниях обусловлено резкой интенсификацией процессов свободно-радикального окисления и/или снижением резерва антиоксидантной защиты, что приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК). Моделирование развития окислительного стресса (ОС) в эпителиальных клетках молочной железы может быть использовано для установления роли редокс-белков и системы глутатиона в регуляции пролиферации клеток. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния АФК на уровень окислительной модификации белков (ОМБ) и распределение клеток эпителия молочной железы по фазам клеточного цикла.

Эксперименты выполнены на культуре клеток эпителия молочной железы человека (HBL-100), полученной из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Санкт-Петербург). Культивирование клеток линии HBL-100 проводили адгезионным методом в полной питательной среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия). Развитие ОС, индуцированного  $H_2O_2$  (0,3 мМ), в клетках линии HBL-100 оценивали по содержанию АФК методом проточной цитофлуориметрии с 2,7-дихлорфлуоресцеин-диацетатом («Sigma», США). Интенсивность ОМБ в интактных клетках и при действии  $H_2O_2$  оценивали по концентрации карбонильных производных белков, содержанию окисленного триптофана и образованию битиризиновых сшивок. Оценку распределения клеток линии HBL-100 по фазам клеточного цикла проводили методом проточной цитофлуориметрии по протоколу Cycle Test Plus («Becton Dickinson», США). Результаты обрабатывали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Установлено, что  $H_2O_2$  вызывает развитие ОС в клетках линии HBL-100, сопровождающегося увеличением в 2,87 раза внутриклеточной продукции АФК, по сравнению с интактной культурой (0,53 (0,51–0,53) у.е.). На фоне индукции ОС в эпителиальных клетках молочной железы выявлено увеличение карбонильных производных белков при длинах волн 274 и 363 нм в

4,39 и 4,05 раза, соответственно, по сравнению с уровнем ОМБ в интактных клетках (при 274 нм – 1,15 (0,78–1,48) и при 363 нм – 1,85(1,48–1,97) у.е./мг белка). Модификация полипептидной цепи под действием АФК проявляется и в изменении функциональных групп аминокислотных остатков белков. Так, нами было обнаружено увеличение содержания битирозина в 1,41 раза и окисленного триптофана в 1,45 раза в клетках линии HBL-100, инкубированных с  $H_2O_2$  по сравнению с аналогичными значениями показателей в интактной культуре, составившими 0,86 (0,82–0,95) и 12,98 (12,20–13,23) у.е./мг белка, соответственно. Развитие ОС под действием  $H_2O_2$  в клетках линии HBL-100 приводило к увеличению в 0,83 раза количества клеток, находящихся в S фазе клеточного цикла, по сравнению с интактной культурой (32,52 (31,85–33,29) %). В тоже время количество клеток линии HBL-100 в  $G_0/G_1$  и  $G_2/M$  фазах клеточного цикла снижалось в 1,04 и 1,54 раза соответственно, по сравнению с аналогичными значениями показателей в интактной культуре, составившими 51,82 (51,42–52,01) и 15,39 (14,90–16,14) %. Повышенная ОМБ и снижение редокс-статуса клеток может являться одним из универсальных механизмов нарушения функциональных свойств протеинов, в частности, циклинов и циклинзависимых киназ, что позволит использовать предложенную модель для установления молекулярных механизмов нарушений пролиферации клеток в условиях свободнорадикального окисления при социально-значимых патологиях различного генеза, сопровождающихся ОС.

## **ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ВАРИАНТОВ БЕЛКА VP24 ВИРУСА ЭБОЛА НА ИНДУКЦИЮ ИНТЕРФЕРОНА**

<sup>1</sup> Шелемба А.А., <sup>1</sup> Лушников Е.Л., <sup>2</sup> Гуляева Л.Ф., <sup>3</sup> Чепурнов А.А.

<sup>1</sup> Институт молекулярной патологии и патоморфологии,

<sup>2</sup> НИИ молекулярной биологии и биофизики,

<sup>3</sup> НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск,  
Россия

Вирус Эбола (ВЭ), вызывающий у человека острую геморрагическую лихорадку с летальностью, достигающей 80–90%, помимо тяжелых коагуляционных расстройств, вызывает иммуносупрессию, которая может иметь важное значение в развитии данного заболевания. Показана значимость ин-

терфероновой блокады в инфекции мышей, зараженных адаптированным к ним ВЭ. Установлена корреляция между уровнем вирулентности вируса и его способностью подавлять интерферон-зависимый противовирусный ответ. Целью работы было исследовать способность рекомбинантного белка  $\nu p24$  в вирулентной и авирулентной (соответственно  $\nu p24$ -д и  $\nu p24$ -8мс) для морских свинок конфигурациях воздействовать на индукцию интерферона *in vivo* и *in vitro*.

Исследована способность рекомбинантных вариантов белка  $\nu p24$  подавлять синтез интерферонов клетками крови интактных животных. Активность интерферона оценивали по разведениям, в которых подавлялась цитопатогенная способность вируса энцефаломиокардита мышей. Выявив таким образом уровень антивирусной интерферон-индуцирующей активности, опыт повторяли, вводя одновременно две дополнительные группы, где в образцы крови добавляли помимо ридостина по 1 мкг/мл  $\nu p24$ -д или  $\nu p24$ -8мс.

На первом этапе исследовали уровень индукции интерферона ридостином в сыворотке мышей. Для этого вводили мышам ридостин в дозе 10 мкг внутримышечно в заднюю лапу. Образцы сыворотки отбирали через 4, 24, 48 и 72 ч после введения ридостина. Отмечен интерферогенный эффект с максимальным титром антивирусной активности через 48 ч после введения препарата. В случае введения ридостина одновременно с  $\nu p24$ -д или  $\nu p24$ -8мс по 1 мкг на животное происходило подавление индукции интерферона. При этом не отмечено статистически достоверных отличий влияния авирулентной и вирулентной для морских свинок конфигурации  $\nu p24$  на подавление интерферогенной способности ридостина.

Показано, что  $\nu p24$  ВЭ ингибирует сигнальную систему интерферонов (Reid S. et al., 2006). Экспрессия  $\nu p24$  приводит к подавлению генов, индуцирующих экспрессию интерферонов, и способность интерферонов индуцировать антивирусный статус клетки. Эта способность  $\nu p24$  подавлять клеточный ответ интерферонов связана со способностью нарушать систему передачи генных сигналов системы интерферона STAT1, ключевого шага в развитии ответа всех типов интерферона ( $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ ). Как видно из полученных данных, белок действительно нейтрализует индукцию интерферона, однако не выявлено влияния отличий в конформации белка на антиинтерфероновую активность. Можно сделать вывод, что белок  $\nu p24$  опосредует изменение вирулентности не за счет усиления антиинтерфероновых свойств, а за счет других свойств, например, изменения продуктивности в клетках нового хозяина.

Таким образом, экспрессия  $\nu p24$  приводит к подавлению генов, индуцирующих экспрессию интерферонов, и способность интерферонов инду-

цировать антивирусный статус клетки. Белок вируса Эбола gp24 нейтрализует индукцию интерферона, однако не выявлено влияния отличий в конформации белка на антиинтерфероновую активность. Сделано заключение, что белок gp24 опосредует изменение вирулентности не за счет усиления антиинтерфероновых свойств, а за счет других свойств, например, изменения продуктивности в клетках нового хозяина.

## **КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ**

*<sup>1</sup>Шелковникова Н.В., <sup>2</sup>Неймарк А.И., <sup>1</sup>Молодых О.П., <sup>1</sup>Пичигина А.К.*

*<sup>1</sup>Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск;*

*<sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул,  
Россия*

Онтогенетическая общность органов мочевой и репродуктивной систем и их анатомо-функциональной взаимосвязь способствуют их взаимному вовлечению в патологический процесс, в том числе, хроническому реинфицированию мочеполовых путей. Особенности течения заболеваний – наличие бессимптомных и субклинических форм – представляют реальную опасность ранней хронизации процесса, развития осложнений и тазовых пелвиалгий, приводя к существенному ухудшению качества жизни.

Целью исследования было изучить патоморфологические особенности слизистой оболочки мочевого пузыря и эндометрия у женщин с хроническими заболеваниями мочевого пузыря и гениталий, осложненных синдромом хронической тазовой боли. Обследовано 560 женщин в возрасте 18 – 62 лет с хронической урогинекологической патологией (циститы, вагиниты, эндометриты, аденомиоз), осложненной стойким синдромом тазовой боли, и проведен патоморфологический анализ образцов эндометрия и мочевого пузыря.

При сочетании урологической и гинекологической патологии у женщин хронические тазовые боли наблюдались у 100% больных. Развитие синдрома хронической тазовой боли у женщин в молодом репродуктивном возрасте ( $21,5 \pm 3,5$  лет) выявлялось при сочетании хронических уретритов и вульвовагинитов; в репродуктивном возрасте ( $32 \pm 6$  лет) – при сочетании хронических циститов и хронических эндометритов; в репродуктивном возрасте ( $42 \pm 7$  лет) – при сочетании пролиферативного цистита и аденомиоза;

в пременопаузальном возрасте ( $46 \pm 6$  лет) – при сочетании хронического тригонита и пролапса тазового дна 1-й степени. Наиболее высокие болевые индексы развивались при сочетании цистита и аденомиоза (10 баллов), наиболее низкие – при сочетанных хронических уретритах и вульвовагинитах (6 баллов). Величина болевых индексов при всех патологиях коррелировала с длительностью заболевания и выраженностью повреждения структурно-функциональных отделов мочеполовых органов.

При сочетании хронических воспалительных заболеваний органов малого таза патоморфологические изменения эндометрия заключались в железистой гиперплазии эндометрия (простая форма), дисплазии эпителия эндометриальных желез, полипах базального типа; слизистой оболочки мочевого пузыря – в нарушении целостности эпителиального пласта, очаговых эрозиях, массивных субэпителиальных кровоизлияниях, отеке и фиброзировании собственной пластинки. При сочетании аденомиоза и цистита (сочетанного пролиферативного и деструктивно-эрозивного) в патоморфологических изменениях эндометрия манифестировали железистая или железисто-кистозная гиперплазия эндометриальных желез; слизистой оболочки мочевого пузыря – более выраженные деструктивные и воспалительные изменения уротелия с образованием в нем поверхностных и глубоких эрозий, образование в подслизистом слое большого количества крупных лимфоидных фолликулов, сочетание деструктивно-эрозивных повреждений уротелия с пролиферативными и метапластическими изменениями.

Таким образом, полученные результаты вносят вклад в расширение представлений о механизмах развития хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста с сочетанной хронической урогенитальной патологией. Применение комплексного одномоментного лечения заболеваний нижних мочевых путей и гениталий позволяет снизить частоту обострений в течение 3 лет на 70 – 90% по сравнению с использованием только базисной урологической терапии.

# **ФЕНОМЕН МНОГОЯДЕРНОСТИ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ КАК ПРОЦЕСС ПРИСПОСОБЛЕНИЯ**

<sup>1,2</sup> *Шкурупий В.А., <sup>1,2</sup> Архипов С.А.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Известна большая группа гранулематозных заболеваний, которые проявляются феноменом образования так называемых гранулем, формирующихся из макрофагальных производных. Среди них формируются многоядерные полиплоидные формы. Примечательно, что инициация процесса образования полиплоидных клеток сопряжена с захватом этими клетками медленно биодеградируемых или небиодеградируемых корпускулярных объектов различной природы. Это «свойство» многоядерности сопряжено с продолжительностью их пребывания в вакуолярном аппарате фагоцитирующих клеток, в связи с невозможностью деградации или задержкой их регургитации. Это может происходить в связи с недостаточностью гидролаз по количеству, или несоответствия типа лизосомальных гидролаз в клетке, особенностями химического состава и объёма захваченных объектов фагоцитоза. Не ясно как макрофагальная клетка «решает» проблему деградации и, или регургитации поглощенных объектов в этих условиях. Возможно, это реализуется за счет активации процессов транскрипции участков генома, контролирующих синтез гидролаз или путем увеличения количества геномов? Что является иницирующим фактором увеличения синтеза гидролаз и как решается проблема «компенсации» «недостающих» гидролаз? Происходит ли это на системном уровне или индивидуальном – клеточном? Не исключено, что этот процесс неспецифичен, как и большинство процессов компенсации и приспособления, которые имеют свои издержки. Например, не ясно, каким образом осуществляются функции макрофагальных производных, имеющих сотни ядер? Таких как, клетки Лангханса, клетки «инородных тел»? Что это за тип реакции, возможно, архаичный, сформировавшийся при «неразвитости» системы поверхностных рецепторов, детерминирующих избирательность захвата объектов различной природы у «современных» многоклеточных организмов?

Есть еще и другие аспекты многоядерности. Это межклеточные слияния близких по происхождению, но фенотипически различных клеток, что

проявляется многоядерностью с нечетным количеством ядер. Например, слияния так называемых эпителиоидных клеток с макрофагами, захватившими некие объекты фагоцитоза и «кооперирующихся» между собой вокруг объекта фагоцитоза, или потенциального объекта трофики? Есть еще один механизм формирования многоядерных клеток с нечетным количеством ядер и с не равным количеством генетического материала в них – амитоз. Этот механизм также дает большую возможность вариантов появления клеточных форм (клеточного разнообразия). Примечательно, что это многообразие клеточных форм встречается в клетках мезенхимального происхождения. Чрезвычайно интересна природа «сигналинга», сопряженного с функцией вакуолярного аппарата, у различных типов клеток. В случае сходности механизмов активации экспрессии лизосомальных гидролаз в клетках различного гистогенеза, фактор времени пребывания в вакуолярном аппарате ксенобиотического по природе объекта может быть как фактором риска деструктивных осложнений от использования достаточно большого количества современных лизосомотропных средств, так и риска возникновения неоплазм. Эти объекты исследования также могут быть интересны с позиций проблемы эволюции клеток и организмов, а также связи этого процесса с особенностями «организации» трофических механизмов, реализуемых эндоцитозом.

## **УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ХЕМОКИНА CXCL8 ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

<sup>1</sup> *Щербаков В.И.,* <sup>2</sup> *Волков М.В.*

<sup>1</sup> *НИИ экспериментальной и клинической медицины,*

<sup>2</sup> *Новосибирский городской перинатальный центр, Новосибирск, Россия*

Преждевременные роды являются важной проблемой современного акушерства. Несмотря на проводимое лечение беременных женщин, их уровень продолжает нарастать (Sykes L. et al. 2014). Полиэтиологичность, а, соответственно, и различия в патогенезе создают сложности как в создании единой классификации, так и в разработке адекватных методов диагностики и лечения этой патологии. Одной из причин индукции преждевременных родов является как инфекционное, так и стерильное воспаление. Центральным звеном этой индукции выступают цитокины, и в

том числе хемокины, привлекающие в очаг воспаления иммунные клетки. Возможную роль в индукции и поддержании воспаления на уровне плаценты, плодных оболочек, миометрия, играют вещества с провоспалительной и иммуномодулирующей активностью, такие как лептин, синтезируемый плацентой.

Целью работы было провести комплексное изучение содержания хемокина CXCL8 и лептина в сыворотке крови женщин с угрозой преждевременных родов. В качестве группы сравнения были обследованы женщины с физиологической протекающей беременностью.

Уровень лептина в группе женщин с угрозой преждевременных родов имел тенденцию к повышению. Индивидуальные показатели были гетерогенными и представлены как нормальными, так и повышенными относительно референсных величинами. Примерно в 10% случаев отмечались очень низкие показатели лептина. Функциональная значимость как повышенного, так и пониженного уровня лептина при угрозе преждевременных родов пока не ясна. Так, лептин, действуя как провоспалительный цитокин, способствует переключению с T<sub>H</sub>2 на T<sub>H</sub>1 иммунный ответ. Известно, что успешная беременность связана с T<sub>H</sub>2 ответом. Другими словами, повышенный уровень лептина создает условия для индукции угрозы преждевременных родов за счет переключения с T<sub>H</sub>2 на T<sub>H</sub>1 ответ. Следует отметить, что индивидуальные величины концентрации лептина не более чем в 1,5 раза превышали контроль. Это указывает на особенность воспалительного процесса при беременности в условиях избирательной иммуносупрессии, осуществляемой плацентой. Источник повышения лептина также не ясен. Можно предполагать, что таковым являлась плацента, так как все женщины имели нормальный индекс массы тела. Возможно, что повышение уровня лептина необходимо для усиления миграции вневорсинчатого трофобласта, заблокированной воспалением. Уровень хемокина CXCL8 при угрозе преждевременных родов был повышен примерно в 2 раза относительно величины этого показателя в сыворотке женщин группы сравнения, что полностью вписывается в такое понятие как низкоуровневое воспаление.

Исходя из полученных результатов, можно предполагать, что лептин создает благоприятные условия для развития воспаления по пути T<sub>H</sub>1 ответа, а CXCL8 хемокин стимулирует те или иные компоненты родов – повышенный тонус матки или разрыв плодных мембран. Определение концентраций хемокина CXCL8 и лептина можно рекомендовать в комплексе для оценки активности воспалительного процесса и прогнозирования течения беременности в условиях угрозы преждевременных родов.



# **ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

***Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

У беременных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы наиболее часто встречаются пиелонефриты. Пиелонефриты протекают по законам классического воспаления, в то время как при физиологически протекающей беременности иммунная система активирована по альтернативному пути, связанному с активацией Т – хелперов 2 порядка и макрофагов М-2. Любое переключение ответа иммунной системы с Т- хелперов 2 на Т- хелперы 1 создает угрозу для течения беременности.

Целью работы было изучить уровень цитокинов различной функциональной направленности при беременности, осложненной хроническим пиелонефритом.

Обследование 68 женщин в третьем триместре беременности проводили на базе Новосибирского городского перинатального центра. Основную группу составили 27 пациенток с пиелонефритом вне стадии обострения, группу сравнения – 41 женщина без признаков пиелонефрита.

Определение концентрации интерлейкинов 4, 6, 17А в сыворотке крови выполняли с использованием наборов «Протеиновый контур», ИЛ 8 – с помощью коммерческих тест систем ООО «Цитокин» С-Петербург по инструкции производителя. Статистическую обработку проводили с помощью t – критерия Стьюдента, достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ( $P < 0,05$ ).

Уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 (ИЛ-4), относящегося к группе Тх 2 цитокинов, как в основной группе, так и в группе сравнения был практически одинаков. Индивидуальные показатели этого цитокина имели равномерное распределение в обеих группах.

Уровень интерлейкина 6 ( ИЛ-6), также относящегося к группе Тх2 цитокинов, у беременных первой группы зарегистрирован в 1,5 раза выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с женщинами группы сравнения. В 10% случаев концентрация ИЛ-6 в 4–5 раз превышала контрольные значения. У этих пациенток диагностирована угроза преждевременных родов.

Концентрация ИЛ-8, активного участника местной воспалительной реакции, в сыворотке крови пациенток основной группы была достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Течение беременности у женщин с высокой концентрацией ИЛ-8 сопровождалось угрозой преждевременных родов, а в 25% случаев потребовалось досрочное родоразрешение в 31–32 недели в связи с угрозой гибели плода. Наиболее показательные результаты были получены в отношении ИЛ -17А. Его концентрация в группе беременных с пиелонефритом была почти в 5 раз выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). Повышение этого цитокина ассоциировалось с артериальной гипертензией, протеинурией, фетоплацентарной недостаточностью.

Таким образом, при беременности в условиях латентного воспалительного процесса нарушается соотношение между цитокинами Т – хелперов 2 порядка (ИЛ 4, 6) и цитокинами, обладающими провоспалительными функциями (ИЛ-8, ИЛ -17А).

## **К ВОЗМОЖНОМУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ СИГНАЛОВ ОПАСНОСТИ И ЦИТОКИНОВ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

**<sup>1</sup>Щербаков В.И., <sup>2</sup>Волков М.В.**

*<sup>1</sup>НИИ экспериментальной и клинической медицины,  
<sup>2</sup>Новосибирский городской перинатальный центр, Новосибирск, РФ*

Цитокиновая регуляция беременности является второй по значимости после эндокринной. Патологические процессы вызывают изменения в уровне цитокинов, что является основой для диагностики, в том числе угрозы преждевременных родов. Однако нарастание преждевременных родов во всем мире заставляет искать новые пути диагностики и лечения этого состояния. Одним из новых направлений в исследовании этого состояния является изучение сигналов опасности и их роли в индукции, поддержании, реализации преждевременных родов.

Целью исследования было комплексное изучение некоторых сигналов опасности и цитокинов при угрозе преждевременных родов. Из цитокинов были изучены фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-8 (ИЛ-8), а также такой показатель воспаления как прокальцитонин. В качестве сигналов опасности были выбраны лактоферрин, фибриноген.

Параллельно определяли общее количество лейкоцитов, лейкоформулу, СОЭ.

Низкоуровневое воспаление, характерное для нормальной беременности, проявлялось повышением общего количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, изменение лейкоцитарной формулы со сдвигом в сторону гранулоцитов и снижением процента лимфоцитов. С другой стороны такой показатель воспаления как прокальцитонин не был повышен ни при нормально протекающей беременности, ни при угрозе преждевременных родов. Это указывает на специфичность воспалительной реакции при беременности, которая развивается не по классическому, а по альтернативному пути. Можно отметить и другую особенность этого типа воспаления, зарегистрированного нами, а именно отсутствие температурной реакции, несмотря на повышение уровня ФНО- $\alpha$  при угрозе преждевременных родов. Как известно ФНО- $\alpha$  является термогенным цитокином в условиях классического воспаления. Уровень интерлейкина-8 также повышается при угрозе преждевременных родов. Фибриноген был повышен при угрозе преждевременных родов по сравнению с нормально протекающей беременностью. Наиболее значимые изменения среди исследуемых показателей были зарегистрированы по лактоферрину. Его уровень при угрозе преждевременных родов был резко повышен по сравнению с нормально протекающей беременностью. Лактоферрин и фибриноген при их полифункциональности можно рассматривать как эндогенные лиганды толл подобного рецептора 4 (ТЛР-4), основного рецептора, распознающего липополисахарид (ЛПС).

Зарегистрированное повышение как цитокинов, так и сигналов опасности при угрозе преждевременных родов ставит вопрос об их взаимодействии при этой патологии. Можно предполагать как синергическое, так и антагонистическое взаимодействие. В качестве примера такого взаимодействия можно привести данные Kuhns D.B. et al. (2001), показавших, что фибриноген индуцирует синтез ИЛ-8 нейтрофилами. Полученные нами результаты указывают, что, наряду с цитокиновым статусом, необходимо оценивать состояние сигналов опасности при угрозе преждевременных родов для улучшения диагностики этого состояния.

# **ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ТРОМБОВАЗИМ®.**

*Эмедова Т.А., Мишенина С.В.*

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Россия*

Тромбовазим® – инновационный отечественный лекарственный препарат на основе пегилированного субтилизина. Уникальность фармакологического действия Тромбовазима® заключается в прямом фибринолитическом действии на тромб, без активации плазминогена. В настоящий момент аналогичных препаратов на мировом фармацевтическом рынке нет. В данном исследовании проведён анализ влияния препарата Тромбовазим® на систему гемостаза у больных 2 групп: 1 – с хронической венозной недостаточностью (ХВН), сформировавшейся на фоне приёма оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии; 2 – ХВН и сочетанного тромбоза венозного русла головного мозга. Больные принимали Тромбовазим® энтерально в суточной дозе 1600 ЕД. Во всех случаях приёма была однозначная положительная динамика по клиническим параметрам ХВН. Несмотря на различия по нозологическим группам, влияние Тромбовазима® на систему гемостаза также было однозначно позитивным, клинически не было отмечено ни одного случая геморрагических осложнений. Статистически достоверно показана нормализация показателей свертывающей системы крови – ПТВ, МНО, агрегация с коллагеном, что подтверждает снижение влияния на один из основных факторов тромбообразования. Так же выявлена отчетливая тенденция изменения в динамике уровня РФМК и Д-димеров, которые являются наиболее информативными показателями тромбинемии и активации внутрисосудистого свертывания. Так, уровень РФМК до начала приема Тромбовазима® превышал нормативный показатель в среднем в 1,83 раза, а уровень Д-димеров имел тенденцию к увеличению в 1,53 раза в сравнении с физиологической нормой. После приема Тромбовазима® отмечалось достоверное уменьшение этих маркеров тромбинемии. После проведения терапии препаратом Тромбовазим® выявлены достижения физиологических показателей АЧТВ и укорочение времени зуглобулинового лизиса, что свидетельствует о нормализации показателей ХПа-зависимого фибринолиза на фоне тенденции к восстановлению активности плазми-

ногена. При этом отмечалась интактность показателей антикоагулянтного потенциала плазмы (антитромбин III) на фоне минимальной, но статистически значимой тенденции к инаktivации в кровотоке маркеров тромбинемии (РФМК, Д-димер), концентрации последних достигала референтных нормативных достижений после курса терапии препаратом Тромбовазим®. Концентрация фибриногена, а так же показателей тромбинового и протромбинового времени статистически достоверно не изменялись. Также выявлены плеотропные эффекты курсового приема Тромбовазима® в виде его антиагрегантного действия, проявляющегося снижением уровня спонтанной агрегации тромбоцитов на тромбогенный стимул на фоне снижения сывороточной концентрации эндотелина, что можно трактовать как повышение резервных возможностей антикоагулянтного звена гемостаза.

Таким образом, применение препарата Тромбовазим® у больных с ХВН не приводит к нарушениям в системе гемостаза, а, напротив, сопровождается нормализацией показателей свёртывающей системы крови и повышением антикоагулянтного потенциала крови.

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДА ДДТ**

***Южик Е.И., Мжельская М.М., Гуляева Л.Ф., Лушникова Е.Л.***

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск,  
Россия*

Технологическая деятельность человека сопряжена с загрязнением окружающей среды опасными веществами, которые могут длительное время персистировать в природных резервуарах. Одними из самых опасных являются стойкие органические загрязнители, к которым относится пестицид 1,1,1-Трихлор-2,2-ди(п-хлорфенил)этан (ДДТ), широко применявшийся в 1950–1970 гг. Благодаря высокой устойчивости к разложению фоновые дозы ДДТ обнаруживаются до сих пор, с чем связывают рост заболеваемости населения. Изучению токсического действия ДДТ на миокард уделено недостаточно внимания. Целью исследования было изучить морфологические особенности миокарда крыс при хроническом воздействии ДДТ.

Половозрелым самкам крыс Вистар (n=11) внутрибрюшинно вводили масляный раствор ДДТ в дозах 10 и 50 мг/кг (1-я и 2-я группа) ежедневно

в течение 12 нед. Контрольным крысам вводили чистое масло. Массу тела определяли еженедельно в течение эксперимента и в день забоя. После декапитации у крыс определяли абсолютную и относительную массы сердца. Миокард фиксировали в 10% забуференном формалине с последующей гистологической проводкой и заливкой в парафин. Для полутонких срезов образцы миокарда фиксировали в 4% параформальдегиде с последующей заливкой в эпоксидные смолы. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону, полутонкие срезы окрашивали азуром II. Количественные подсчеты (измерение диаметров кардиомиоцитов и степени фиброзирования) проводили с помощью программы «Leica QWin V3» со встроенным графическим редактором в универсальном микроскопе «Leica DM 4000B» с цифровой фотокамерой «Leica DFC 320». Межгрупповые различия определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Хроническое воздействие ДДТ не влияло на массу тела крыс ( $250,0 \pm 17,8$ ,  $255,0 \pm 7,4$  и  $241,7 \pm 4,4$  г,  $p > 0,05$ , соответственно в контроле, 1-й и 2-й группах). Относительная масса сердца у крыс в группах с введением ДДТ в обеих дозах не отличалась от контроля ( $0,30 \pm 0,01$ ,  $0,31 \pm 0,02$  и  $0,33 \pm 0,02\%$ ,  $p > 0,05$ , соответственно в контроле, 1-й и 2-й группах). Морфологическое исследование показало, что хроническое воздействие ДДТ приводило к контрактурным и литическим повреждениям отдельных кардиомиоцитов и развитию периваскулярных и межмышечных отеков стромы миокарда. Соединительная ткань представлена в основном периваскулярно, выраженность фиброза не отличалась от контроля ( $2,10 \pm 0,39$ ,  $1,78 \pm 0,27$  и  $2,82 \pm 0,41\%$ ,  $p > 0,05$ , соответственно в контроле, 1-й и 2-й группах). Наблюдалось «опустошение» окооядерной зоны в гладкомышечных клетках артерий малого и среднего калибра. В 1-й группе диаметр кардиомиоцитов уменьшался на 18,5% ( $11,06 \pm 0,46$  и  $9,01 \pm 0,31$  мкм,  $p < 0,05$ , соответственно в контроле и 1-й группе). Во 2-й группе очаговый лизис кардиомиоцитов и «опустошение» окооядерной зоны встречались чаще, также сохранялась тенденция к уменьшению диаметров кардиомиоцитов ( $11,06 \pm 0,46$  и  $9,77 \pm 0,34$  мкм,  $p = 0,07$ , соответственно в контроле и 2-й группе).

Морфологический анализ миокарда крыс при хроническом действии ДДТ свидетельствует о кардиотоксическом эффекте данного пестицида, проявляющемся в атрофических изменениях кардиомиоцитов, отечности стромы миокарда и нарушениях структуры гладкомышечных клеток в стенках интрамуральных артерий. Выявленные морфологические особенности миокарда крыс при хроническом воздействии ДДТ могут служить струк-

турной основой развития сердечно-сосудистых заболеваний (цитотоксических кардиомиопатий).

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ КАРЦИНОМЫ КРЕБС-2 ПОСЛЕ КУРСА ВИРОТЕРАПИИ ВИРУСОМ БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА**

***Юрченко К.С., Ковнер А.В., Шишкина Е.Ю.***

*НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия*

Разработка новых методов лечения злокачественных новообразований с использованием онколитических вирусов является одним из современных направлений онкотерапии человека. Вирус болезни Ньюкасла (ВБН) из сем. Paramyxoviridae, вызывающий высококонтагиозное заболевание птиц, считается перспективным кандидатом для терапии опухолей.

Ряд работ демонстрирует способность ВБН непосредственно лизировать опухолевые клетки с разным статусом онкогенов и онкосупрессоров и различного гистогенеза, а также выступать иммуномодулятором. Несколько штаммов ВБН прошли доклиническую и первую стадию клинических испытаний и продемонстрировали безопасность их использования, но, к сожалению, низкую эффективность. Одним из подходов повышения онколитических свойства применяемых штаммов является отказ от излишней аттенуации и использование природных штаммов.

Цель работы заключалась в изучении влияния курса интратуморальных инъекций природного штамма NDV/Altai/pigeon/770/2011 на опухолевую прогрессию солидного узла мышинной карциномы Кребс-2 в условиях *in vivo*.

Эксперимент проводили на 40 мышах линии BALB/c, которым перевивали внутримышечно в бедро опухолевые клетки Кребс-2. Животные были поделены на две группы по 20 мышей – контрольная группа с интактной опухолью и экспериментальная, получавшая инъекции живого вируса, наработанного в аллантоисной полости 9-дневных куриных эмбрионов. На 5, 10, 15 и 20 сутки после завершения курса виротерапии проводили забор опухоли и ее морфологический анализ.

При макроскопическом и микроскопическом исследовании в обеих опытных группах наблюдали опухолевую прогрессию, но темпы роста

были значительно ниже в группе животных, получавших виротерапию живым вирусом болезни Ньюкасла: на 20 сутки после завершения курса виротерапии среднее значение размеров опухоли в этой группе было в 2,6 раз меньше, чем в группе мышей с интактной опухолью. Замедление темпов роста опухолевого узла в экспериментальной группе сопровождалось увеличением объемной плотности некротических изменений в опухолевой ткани, показатель которой на 20-е сутки превышал значение аналогичного параметра у мышей контрольной группы в 1,3 раз. Одновременно с расширением зон некрозов в опухоли у экспериментальных животных было зарегистрировано меньшее количество кровеносных сосудов, в том числе и новообразованных: к 20 суткам отличия данного показателя по сравнению с контрольной группой составили 58%.

Таким образом, можно предположить, что появление обширных полей некрозов в экспериментальной группе отражает формирование очагов ишемии в опухолевой ткани в результате быстрого развития опухолевого узла при замедлении процессов неоплазии. Вероятно, это свидетельствует о способности вируса прямо или опосредованно воздействовать на механизмы неоплазии, что требует дальнейшего изучения.

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ**

**<sup>1</sup> Яковлева А.Ю., <sup>1</sup> Лапий Г.А., <sup>2</sup> Неймарк А.И.**

<sup>1</sup> *Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск;*

<sup>2</sup> *Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул,  
Россия*

Стрессовое недержание мочи (СНМ) у женщин является важной и не до конца изученной проблемой урогинекологии. По данным литературы, недержание мочи встречается у 30% женщин, а в старшей возрастной группе достигает 50%. При этом стрессовой формой заболевания страдает до 14% женщин молодого возраста и до 35% – пожилого возраста, что составляет не менее половины от всех форм недержания мочи. В последние годы для коррекции СНМ все более активно используется Er:YAG-лазер в



неаблационном тепловом режиме, но механизмы его воздействия на ткани и клетки организма, вызывающие терапевтические эффекты, исследованы недостаточно.

Целью исследования было изучить клинико-морфологические особенности стрессового недержания мочи у женщин с пролапсом стенок влагалища в условиях его лазерной коррекции с применением технологии IncontiLase. Обследовано 98 женщин в возрасте от 29 до 58 лет со СНМ на фоне опущения стенок влагалища 0–1 – 2 степени (по системе POP-Q). Во всех случаях проведено лечение по технологии IncontiLase на эрбиевом лазере Fotona Er:YAG (Словения) с длиной волны 2940 нм в режиме Smooth. За одну сессию пациентка получала 3260 импульсов ( $\pm 868$ ), проводилось минимум две сессии с интервалом 1–1,5 мес. Оценку результатов лечения проводили через 1–3 мес после 2-й сессии. Для патоморфологического исследования выполняли биопсию стенки влагалища в области лазерного воздействия. При анализе биопсийного материала использовали методы световой (парафиновые и полутонкие срезы) и электронной микроскопии.

Эффективность лечения СНМ с применением лазерной технологии IncontiLase в группе обследуемых женщин составила 60%. Значительное улучшение состояния (уменьшение объема и частоты эпизодов недержания мочи) отметили 20% женщин. При визуальной оценке зафиксировано уменьшение зияния промежности и уменьшение пролабирования передней стенки влагалища. Важно подчеркнуть, что технология IncontiLase хорошо переносится пациентками, восстановительный период протекал без нарушения трудоспособности и снижения качества жизни.

В биоптатах стенки влагалища до лечения обнаружены дистрофические изменения многослойного плоского эпителия. В некоторых случаях отмечены явления атрофии с редукцией клеточных рядов эпителиального пласта, утолщением базальной мембраны, сглаженностью зоны эпителиально-стромального перехода. В субэпителиальной строме выявлены дегенеративные изменения коллагеновых волокон, редукция и фрагментация эластических волокон, очаги фиброза. Кровеносные микрососуды немногочисленны и в основном оптически пусты. После проведенного лечения выраженность дистрофических изменений многослойного эпителия уменьшилась. Микроархитектонику коллагеновой стромы частично формировали упорядоченно расположенные тонкие коллагеновые волокна, вблизи которых выявлялись функционально активные фибробласты. В ряде случаев отмечены признаки улучшения васкуляризации ткани, эндотелиальные клетки капилляров характеризовались высокой пиноцитозной функцией.

Таким образом, в условиях воздействия Ег:YAG-лазером в стенке влагалища инициируются процессы ремоделирования коллагена, что способствует повышению эластичности тканей, улучшая поддержку мочевого пузыря, и обеспечивает уменьшение симптомов СНМ. Наиболее выраженный эффект отмечается у пациенток с начальными стадиями заболевания.

## **ВЛИЯНИЕ ЭСТРАДИОЛА НА УРОВЕНЬ МРНК GLUT4 В ЖИРОВОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНЯХ У МЫШЕЙ C57BL/6J-*A<sup>y</sup>***

***Яковлева Т.В.***

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

При ожирении важнейшим фактором, провоцирующим развитие диабета второго типа, является снижение чувствительности к инсулину. Мутация *Yellow* в локусе агути у мышей (*A<sup>y</sup>/a*-мыши) вызывает увеличение потребления пищи, развитие ожирения и диабета второго типа. Эстрадиол, в норме повышающий чувствительность к инсулину, у *A<sup>y</sup>/a*-самок не влияет на толерантность к глюкозе и уровень глюкозы в крови (Яковлева и др., 2012). Известно, что поступление глюкозы в клетки, опосредованное транспортером глюкозы четвертого типа (GLUT4), лимитирует скорость метаболизма глюкозы в жировой и мышечной тканях. Транслокация GLUT4, стимулированная инсулином, зависит от количества GLUT4, запасенного внутри клетки (Dalen et al., 2003), следовательно, от уровня экспрессии соответствующего гена. Показано, что эстрадиол (Е2) тканеспецифически влияет на уровень мРНК/белка GLUT4 (Narasimhan et al., 2013), однако в настоящее время не известно, какое влияние мутация *Yellow* в локусе агути оказывает на экспрессию GLUT4 и его регуляцию эстрадиолом.

Целью данной работы было исследовать механизмы, лежащие в основе нарушения регуляторного действия эстрадиола у *A<sup>y</sup>/a*-самок. Для этого мы определяли влияние овариэктомии и длительного введения Е2 овариэктомизированным самкам на уровень мРНК GLUT4 в жировой и мышечной тканях у *A<sup>y</sup>/a*-самок и конгенных контрольных *a/a*-самок.

Самок каждого генотипа делили на три группы: ложно оперированные (ЛО), овариэктомизированные (ОЭ) и овариэктомизированные самки, которым

вводили эстрадиол (ОЭ+Е2). Растворитель (масло) или Е2 (1 мкг/животное, 50 мкл) вводили подкожно три раза в неделю в течение трех недель. Раз в неделю измеряли вес тела самок и потребление пищи. За два дня до завершения эксперимента определяли уровень глюкозы в крови у сытых животных (тест-полоски, OneTouch Select). Через сутки после последней инъекции самок декапитировали утром после ночного голодания. Определяли вес висцеральной жировой ткани, уровни в крови глюкозы (калориметрический метод), лептина и инсулина (ELISA kit), уровни мРНК GLUT4 в жировой и мышечной тканях (Real-time ПЦР).

По весу тела и потреблению пищи  $A^y/a$  самки не отличались от контроля, но имели большую массу жировой ткани. Овариэктомия и Е2 не влияли на вес тела и жировой ткани у  $A^y/a$ - и  $a/a$ - самок. У  $a/a$ -самок оvariэктомия снижала, у  $A^y/a$  самок – не влияла на потребление пищи.

Уровень мРНК GLUT4 в мышечной ткани у ЛО  $A^y/a$ -самок был в 2.6 раза ниже, чем у ЛО  $a/a$ -самок, в жировой ткани – достоверно не отличался. Влияние оvariэктомии и введения Е2 на уровень мРНК GLUT4 зависело от типа ткани и различалось у  $a/a$ - и  $A^y/a$ -самок. В мышцах у  $a/a$ -самок оvariэктомия снижала, введение Е2 не влияло на уровень мРНК GLUT4, у  $A^y/a$ -самок оvariэктомия и введение Е2 не влияли на данный показатель. В жировой ткани оvariэктомия повышала, введение эстрадиола снижало уровень мРНК GLUT4 у  $a/a$ - и  $A^y/a$ -самок.

На основании полученных данных можно предположить, что в основе нарушения регуляции эстрадиолом уровня глюкозы в крови и развития гипергликемии у  $A^y/a$ -самок лежит снижение активности транскрипции гена GLUT4 в мышечной ткани.

**Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты 10–04–00331, 15–04–03187) и бюджетного проекта № VI.53.2.3.**

# **ДОЛГОВРЕМЕННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЕНСАТОРНО- ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

**<sup>1</sup> Ящук А.В., <sup>2</sup> Ежов С.Н., <sup>1</sup> Гвозденко Т.А.**

*<sup>1</sup> Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра  
физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и  
восстановительного лечения,*

*<sup>2</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия*

В решении проблемы восстановительного лечения бронхолегочной патологии (БЛП) в педиатрии существенная роль принадлежит вопросам долговременной реабилитации, поскольку от ее эффективности в детском возрасте зависит дальнейшее течение болезни и статус взрослого человека. Из арсенала средств восстановительного лечения перспективным в этом направлении является кинезотерапия – лечение посредством адаптации к различным формам физических нагрузок, включая плавание (Суровенко Т.Н. и др., 2003, Ящук А.В. и др., 2014). Цель кинезотерапии – профилактика инвалидности, достижение физической, психической и социальной полноценности пациента.

В основе кинезотерапии лежит материальный базис адаптации – её структурный «след», обеспечивающий не только компенсацию биологических дефектов, позволяющий снизить лекарственную зависимость, но и дальнейшее возрастное развитие всех систем. При этом повышается сопротивляемость организма к экзогенным факторам, включаются психолого-педагогические и социальные меры, направленные на максимально полную адаптацию ребенка к окружающей обстановке. Переход организма из стадии «срочной» адаптации к физическим нагрузкам в «долговременную» устойчивую адаптацию характеризуется более совершенной, экономной реакцией на факторы среды, отсутствием выраженной стресс-реакции и возможностью нормальной жизнедеятельности в условиях этих факторов. Организм начинает работать как совершенная саморегулирующая система:

- уравнивается организация целостного центрального регулирования, облегчается процесс управления адаптационными реакциями;
- повышается мощность и экономность функционирования структур гормональных звеньев регуляции, уменьшающих выраженность поврежда-

ющего компонента стресс-реакции связанного с избыточным «выбросом» гормонов;

- увеличивается мощность и экономичность функционирования аппарата внешнего дыхания и кровообращения в покое и при нагрузках;

- обеспечивается более эффективная утилизация и использование кислорода, тем самым «снижаются требования» к системам кровообращения и дыхания (Меерсон Ф.З. и др., 1988).

Именно эти эффекты тренированности определяют межсистемные взаимодействия в регуляции компенсаторно-приспособительных процессов, повышающие функциональные резервы организма на этапе долговременной реабилитации, необходимые при БЛП (Ежов С.Н. и др., 2014). Существенно, что после того, как структурный «след» сформировался, устойчивая адаптация устраняет нарушения гомеостаза и, как следствие, исчезает излишняя стресс-реакция, поэтому тренированный организм может без ущерба для себя выдерживать большие отклонения гомеостатических констант.

Таким образом, формирование структурного «следа» адаптации является основой повышения компенсаторно-приспособительных процессов в организме и эффективности долговременной реабилитации детей с БЛП.

## УКАЗАТЕЛЬ

- Абдуллаев Н.А. 5  
Абрамов А.В. 8  
Абрамова Т.О. 228  
Абрамова Т.Я. 14  
Авдюк Г.А. 285  
Авроров П.А. 48  
Агафонов А.П. 82, 84, 157, 264, 275  
Агеева Е. С. 162, 243  
Агеева Т.А. 42, 254  
Адаменко Л.С. 7  
Айдагулова С.В. 226  
Айзман Р.И. 44  
Акулов А.Е. 167  
Александрович Ю.В. 20  
Алексеев А.Ю. 7, 8, 58, 318  
Алехина Д.А. 10  
Алехина Т.А. 11  
Алтунин Д.А. 304  
Аль-Раби М.А.М. 13  
Альховский С.В. 225  
Андриясов А.В. 304  
Аникеева О.С. 14  
Аникина А.Г. 16  
Аношина А.В. 139  
Антонов Д.А. 17, 19, 128, 223  
Антонов Е.В. 20  
Ануфриенко Е.В. 21, 257  
Артамонова О.Г. 204  
Архипов С.А. 23, 87, 189, 190, 192, 270, 326  
Астаева М.Д. 13  
Астраханцева Э.Л. 17, 93, 128, 213, 218, 220, 221, 223  
Афтанас Л.И. 187  
Ахраменко Е.С. 189, 190, 192  
Бабаева Т.Н. 25  
Бабушкина И.В. 262  
Багрецова Т.В. 63  
Баява Е.Г. 17, 26, 128, 223  
Бажан Н.М. 28, 29, 168  
Бакарев М.А. 184  
Бакланов А.В. 29  
Балахнин С.М. 280  
Батурина Г.С. 305  
Башаров М.М. 199  
Бгатова Н.П. 31, 311  
Белишева Н.К. 32, 164  
Белушкина Н.Н. 298  
Беляева Я.Ю. 306  
Березина О.В. 34, 272  
Бетке А.В. 69  
Бизунова М.А. 129  
Бирюкова М.С. 259  
Богданкевич Н.В. 17, 26, 128, 155, 223, 249, 251  
Большевидцева И.Л. 54  
Бормотов Н.И. 157  
Бородин Ю.И. 31  
Брега И.Н. 246, 248  
Булыгина В.В. 271  
Булычев Л.Е. 82, 84, 275  
Бурцева Е.И. 298  
Бушманова Г.М. 35  
Быстрова Т.Н. 100, 176  
Бянкин Р.С. 240, 242  
Васильева Е.В. 37  
Вершинина А.А. 39  
Виноградова Е.В. 185  
Волков А.М. 35, 40  
Волков М.В. 327, 330  
Воронина Е.И. 42  
Воронина Н.П. 108  
Воронова И.П. 290  
Воропаева А.А. 232  
Воропаева Е.Н. 34  
Выучейская М.В. 61  
Гайдарова А.П. 44  
Гаймоленко И.Н. 77  
Галахова Д.О. 82, 84, 275  
Гвозденко Т.А. 143, 145, 340

- Геворгян М.М. 17, 108, 128, 221, 223  
 Гербек Ю.Э. 45  
 Глушенко А.В. 47, 140, 225  
 Гончарова Н.В. 48  
 Гончарова Н.Д. 49  
 Горбенко О.М. 69, 282, 283, 285, 311, 312  
 Гордиенко О.В. 217  
 Гормольцова Е.В. 95  
 Городецкая А.Ю. 60  
 Горохова Л.Г. 10  
 Горчакова О.В. 50, 52  
 Горчаков В.Н. 52  
 Грибанов А.В. 54, 63  
 Гришин В.Г. 57, 291  
 Гришин О.В. 55, 57, 291  
 Гулевич Р.Г. 45, 119  
 Гуляева В.В. 57, 291  
 Гуляева Е.П. 100  
 Гуляева Л.Ф. 322, 333  
 Гуляева М.А. 8, 58, 318  
 Давыденко С.В. 60  
 Данилевская М.М. 298  
 Двуреченская О.В. 92, 210, 212, 213  
 Демин А.В. 174  
 Денисова А.О. 97, 257  
 Депутат И.С. 54  
 Дерябина И.Н. 61, 174  
 Дерягина Л.П. 238  
 Джос Ю.С. 61, 63  
 Добровольская Н.П. 17, 92, 128, 212, 213, 223  
 Долгих Т.Ю. 64  
 Долгова Н.А. 17, 26, 108, 128, 155, 194, 195, 218, 220, 221, 223  
 Домникова Н.П. 64  
 Дорофеева Л.В. 66, 67, 285, 287  
 Дорош А.В. 139  
 Дробинская А.Н. 81, 180  
 Дударев А.Н. 60  
 Дутова С.В. 182  
 Дыгало Н.Н. 167, 271  
 Егорова Е.В. 69  
 Егорова С.Н. 101, 103  
 Ежов С.Н. 340  
 Елфимова Т.А. 76  
 Ельцина Е.А. 204, 206  
 Епанчинцева Е.А. 71, 73, 74, 132, 135  
 Ермакова О.В. 311  
 Ермошкина А.Ю. 296  
 Ефимова Н.В. 76, 179  
 Ефимов В.М. 228  
 Жамсуева Д.Р. 77  
 Жевлакова Ю.А. 293  
 Жукова А.Г. 10  
 Жукова В.А. 79, 81, 180  
 Жукова М.В. 156  
 Жукова Н.А. 259  
 Жуков Д.В. 79  
 Завадская Т.С. 32  
 Зайдман А.М. 79  
 Зайцева Н.С. 120, 122, 147, 148  
 Замедянская А.С. 82, 84, 275  
 Захарова Л.Н. 39  
 Зверева В.В. 315  
 Зенкова М.А. 272  
 Зенков Н.К. 120, 122, 147, 148, 313  
 Зинченко М.И. 57, 291  
 Зорина И.Г. 35  
 Ибраев Д.О. 224  
 Иванова Е.П. 259  
 Иванов Г.Я. 16  
 Игнатова И.А. 86  
 Ильина Н.Г. 129  
 Ильин Д.А. 87  
 Ильинская Е.В. 39  
 Ирза В.Н. 304  
 Исакаев Е.М. 224  
 Исакова Н.Б. 31  
 Кабанов А.С. 82, 84, 157  
 Казанина О.Н. 89, 238  
 Казанская Г.М. 40  
 Казанцева А.Ю. 28, 168  
 Калаева Г.Ю. 301  
 Калинина Е.В. 199

- Калинина Т.С. 271  
Калмыков И.И. 206  
Кандалинцева Н.В. 44, 148  
Капустина В.И. 90, 185  
Карапетян А.Р. 92, 93, 95, 97, 132, 135, 210, 257  
Карманова Д.С. 98  
Карпова А.А. 184  
Карпов М.А. 100, 189, 190, 192  
Карцева Т.В. 89, 234, 235, 237, 238, 265  
Каткова Л.Е. 305  
Качесов И.В. 31, 64  
Кашенцева Т.М. 253  
Кизиченко Н.В. 10  
Ким В.Л. 109, 111  
Ким Л.Б. 101, 103, 105, 106, 108  
Киселева Е.В. 156  
Клещев М.А. 11  
Кливер Е.Э. 35, 40  
Климов Л.О. 112, 228  
Клиникова М.Г. 114  
Кличханов Н.К. 13  
Клочков Д.В. 11  
Князев Р.А. 116, 274  
Коваленко А.В. 245  
Коваль Е.Ю. 294  
Ковнер А.В. 16, 37, 335  
Кожевникова В.В. 117, 161, 203  
Кожемякина Р.В. 45, 119  
Кожин П.М. 37, 106, 120, 122, 147, 148, 165  
Козак Ю.В. 109, 111  
Козарук Т.В. 108  
Козлова Л.И. 124  
Козлов В.А. 14  
Козырева Т.В. 290  
Колдышева Е.В. 114, 280  
Колоскова Т.П. 125  
Колпаков А.Р. 116  
Кондакова О.Э. 86  
Коненков В.И. 31  
Корель А.В. 232  
Короленко Т.А. 48, 226  
Корощенко Г.А. 44  
Коскина И.В. 26, 218, 220, 221  
Косьянова С.А. 204, 206  
Косьянова Т.Г. 234, 265  
Котова М.В. 127  
Кошелева А.П. 17, 128  
Красиков С.И. 98  
Криницына Ю.М. 129  
Крюкова О.В. 131  
Кузнецова Н.В. 132, 134, 135  
Кузнецов В.А. 8, 58  
Кузьмина О.И. 132, 135, 256, 257  
Кулакова Ю.В. 234  
Кулешов В.М. 283  
Куликова Е.В. 28  
Куликова И.С. 31  
Куликов В.П. 137  
Курганова И.В. 92, 212, 213  
Курская О.А. 37  
Курская О.Г. 139, 140, 267, 318  
Кушнерова Н.Ф. 142  
Кытикова О.Ю. 143, 145  
Ланшаков Д.А. 271  
Лапий Г.А. 5, 336  
Лемза А.Е. 120, 122, 147, 148  
Леонова Н.В. 139  
Липина Е.В. 180  
Лиходзиевская Я.В. 19  
Локтев К.В. 48  
Лутов Ю.В. 150, 152, 153, 210  
Лушева В.Г. 17, 26, 128, 155, 223, 251  
Лушникова Е.Л. 40, 322, 333  
Львова М.Н. 156  
Мазурков О.Ю. 157, 264  
Макаревич Е.В. 159  
Макарова Е.Н. 117, 161, 203  
Макарова О.В. 299  
Макаров К.Ю. 66, 67, 285, 287, 288  
Максимова К.Ю. 231  
Манашева Д. И. 162  
Маринкин И.О. 109, 111, 282, 283, 285



- Маркель А.Л. 20, 112, 228  
Маркова Е.Н. 17, 128, 223, 249  
Мартынова А.А. 164  
Мартынова Г.П. 125  
Марченко А.А. 64  
Махина Е.В. 215, 261  
Мациевская Т.Р. 221  
Медведев В.С. 165, 268, 270  
Мельникова Е.В. 48  
Меньшанов П.Н. 167  
Меньшикова Е.Б. 120, 122, 147, 148, 308, 313  
Мерзляков В.Ю. 142  
Мжельская М.М. 333  
Мизюркина О.А. 245  
Минина Н.Г. 26, 93, 213, 218, 220, 221  
Мироманова Н.А. 77  
Мирошниченко С.М. 60  
Мирсанова Ю.В. 168  
Митрофанов И.М. 17, 21, 89, 128, 170, 194, 195, 218, 220, 223, 237  
Михайлов Р.Е. 32  
Мишенина С.В. 332  
Мозолева С.П. 171  
Молодых О.П. 261, 324  
Момот Т.В. 142, 173  
Мордвинов В.А. 156  
Морозова Е.А. 176  
Мороз Т.П. 174  
Мурашов И.С. 40  
Мухутдинова Ф.И. 177  
Мыльникова И.В. 76, 179  
Надеев А.П. 81, 171, 180  
Неделькина Н.П. 182  
Неймарк А.И. 5, 39, 324, 336  
Непомнящих Г.И. 90, 185  
Непомнящих Д.Л. 90, 185  
Непомнящих Л.М. 5, 184  
Непомнящих Р.Д. 184  
Нестеров А.Е. 82  
Нефедова Ж.В. 187  
Нещадим Д.В. 106, 189, 190, 192, 270  
Николаев Ю.А. 17, 26, 128, 155, 170, 194, 195, 218, 220, 221, 223  
Новикова Е.Г. 197  
Новичкова М.Д. 199  
Носарева О.В. 82  
Носарева О.Л. 321  
Нурмурадов Н.К. 199  
Обухова О.О. 69, 282, 283, 285, 312  
Обухов И.В. 221  
Овчаренко Е.С. 296  
Овчинников В.С. 200  
Осадчук Л.В. 11  
Оськина И.Н. 45  
Пальчикова Н.А. 134, 202  
Парфенов В.О. 117, 161, 203  
Пасман Н.М. 81, 180  
Патрушева Ю.Н. 204, 206  
Пахомова В.Г. 207  
Пегова С.В. 221  
Петрашова Д.А. 32  
Петухова О.В. 293  
Пивоваров Ю.И. 262  
Пинхасов Б.Б. 92, 93, 97, 108, 209, 210, 212, 213, 256, 257  
Пичигина А.К. 215, 261, 324  
Позднякова С.В. 171  
Поздняков И.М. 217, 282  
Полякова М.Г. 17, 128, 223  
Поляков В.Я. 26, 170, 194, 195, 218, 220, 221  
Поляков Л.М. 274  
Пономарёв Д.В. 224  
Поспелова Т.И. 25, 34, 200, 272  
Постникова О.А. 90  
Потапова О.В. 16, 306, 308  
Прокопьева Е.А. 225  
Прокудина О.И. 11  
Прохоренко А.М. 240, 242  
Прохоренко В.М. 79  
Пряничников С.В. 164  
Пуликов А.С. 162  
Пупышев А.Б. 226

- Путятин А.Н. 101, 103, 105, 106, 108  
 Редина О.Е. 20, 228  
 Рзаев Д.А. 95  
 Робинсон М.В. 229  
 Розанова Е.И. 8  
 Рудин А.Н. 89  
 Рудницкая Е.А. 231  
 Русова Т.В. 232  
 Русскова О.В. 8  
 Рябиченко Т.И. 139, 153, 234, 235, 237, 238, 265, 329  
 Рябченко А.В. 127  
 Садовенко С.М. 106  
 Сайфутдинова С.Г. 225  
 Самойлов В.В. 240, 242  
 Саранчина Ю.В. 243  
 Сафронова М.Н. 245  
 Свистина И.А. 246, 248  
 Свистин А.М. 246, 248  
 Севостьянова Е.В. 170, 249, 251, 253  
 Селякова М.С. 254  
 Селятицкая В.Г. 21, 71, 73, 74, 92, 93, 97, 150, 153, 197, 209, 210, 256, 257, 309  
 Семенов Д.Е. 259  
 Сенчукова С.Р. 261  
 Сергеева А.С. 262  
 Сергеева И.Г. 129  
 Сергеев Ал.А. 82, 84, 275  
 Сергеев А.Н. 84, 157, 275  
 Сергеев Ар.А. 82, 84, 275  
 Серова О.А. 157  
 Сивай М.В. 58, 225, 318  
 Сидорина А.В. 315  
 Сизов К.А. 5  
 Сипполайнен О.В. 17, 128, 218, 220, 223  
 Скарнович М.А. 157, 264  
 Скарнович М.О. 157, 264  
 Скосырева Г.А. 234, 235, 237, 238, 265, 329  
 Смирнов Е.В. 312  
 Смоленская С.Э. 228  
 Соболев И.А. 139, 267  
 Соколова Т.М. 109, 111  
 Соленов Е.И. 305  
 Сорокина И.В. 259  
 Сосипаторова В.Ю. 304  
 Спрыгин В.Г. 142  
 Старостенко А.А. 100, 165, 176, 268, 270  
 Степовая Е.А. 321  
 Строкова Е.Л. 232  
 Струч С.В. 296  
 Сухарева Е.В. 271  
 Тамкович Н.В. 272  
 Таранов О.С. 84, 275  
 Тарновский Р.В. 272  
 Твердохлеб Н.В. 116, 274  
 Телятникова Н.В. 81, 180  
 Тимофеева Е.П. 204, 234, 235, 237, 238, 265  
 Титова К.А. 82, 84, 275  
 Тихонова М.А. 11  
 Ткаченко Т.А. 60  
 Толстикова Т.Г. 176, 259  
 Томчик А.А. 277, 279  
 Торнуев Ю.В. 280  
 Травин М.А. 180  
 Трегуб П.П. 137  
 Троицкий А.В. 100, 120, 140, 147, 189, 190, 192, 270, 313  
 Трунова В.А. 315  
 Трунова Л.А. 282, 283, 285  
 Трунов А.Н. 69, 282, 283, 285, 311, 312  
 Трунченко Н.В. 66, 287, 288  
 Тужикова А.А. 290  
 Урюмцев Д.Ю. 57, 291  
 Устикова Н.В. 79  
 Устьянцева И.М. 293, 301  
 Устюжанинова Н.В. 57, 291  
 Усынин И.Ф. 60  
 Уткин Е.В. 294  
 Федосеева Л.А. 112, 228  
 Федотов Д.М. 316  
 Фефелова В.В. 125, 296  
 Филипенко М.Л. 34, 200

- Филлошина Е.Е. 226  
 Фоменко С.Е. 142  
 Хаятова З.Б. 109, 111  
 Хомякова Т.И. 298, 299  
 Хомяков Ю.Н. 298, 299  
 Хохлова О.И. 293, 301  
 Храмцова Ю.С. 302  
 Циванюк М.А. 304  
 Цымпилов В.С. 305  
 Цыпышева О.Б. 108  
 Цырендоржиева М.Д. 277, 279  
 Цырендоржиев Д.Д. 240, 242  
 Чагина С.А. 304  
 Чаплыгина В.В. 17, 128, 223  
 Чвала И.А. 304  
 Чепко С.А. 31  
 Чепурнов А.А. 322  
 Черданцева Л.А. 306, 308  
 Черкасова О.П. 257, 309  
 Чернов Н.Н. 199  
 Черных В.В. 69, 311, 312  
 Черных Д.В. 312  
 Чеснокова Л.А. 98  
 Чечушков А.В. 37, 106, 120, 122, 147, 148, 313  
 Чильчигашев Р.И. 321  
 Чумаков В.Ю. 182  
 Чурин Б.В. 315  
 Шадрина А.С. 34  
 Шадрова А.М. 212  
 Шаньгина А.А. 316  
 Шарапов В.И. 277, 279  
 Шаркова Т.В. 306, 308  
 Шаршов К.А. 140, 224, 318  
 Шаталина О.С. 319  
 Шахристова Е.В. 321  
 Шваюк А.П. 69, 282, 283, 285, 311, 312  
 Шелемба А.А. 322  
 Шелковникова Н.В. 215, 324  
 Шестопалова Л.В. 225  
 Шестопалов А.М. 8, 47, 58, 139, 140, 224, 225, 318  
 Шилов С.Н. 86  
 Шипулин С.В. 8, 58  
 Ширинская А.В. 217  
 Сихевич С.Г. 45, 119  
 Шишкина Е.Ю. 335  
 Шишкина Л.Н. 82, 84, 157, 264, 275  
 Шкурупий В.А. 16, 120, 140, 147, 189, 190, 192, 194, 195, 313, 326  
 Шоленберг Е.В. 64  
 Шпак О.В. 8  
 Шубина В.И. 282  
 Шурлыгина А.В. 48  
 Щелканов М.Ю. 225  
 Щелкунова Е.И. 232  
 Щербakov В.И. 327, 329, 330  
 Щетинин А.М. 225  
 Эмедова Т.А. 66, 67, 285, 332  
 Юдин К.Б. 101  
 Южик Е.И. 333  
 Юрченко К.С. 47, 335  
 Яковлева А.Ю. 336  
 Яковлева Т.В. 338  
 Ярош С.В. 187  
 Ящук А.В. 340  
 Gao G.F. 3  
 Li Laixing 3  
 Liu Di 3  
 Mauro Delogu 4

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Li Laixing</i> HOST'S ANTI-INFECTION BEHAVIOR FOR PATHOGEN. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3  |
| <i>Liu Di, Gao G.F.</i> GENETIC CHARACTERIZATION OF AVIAN INFLUENZA<br>VIRUSES IN CHINA. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3  |
| <i>Mauro Delogu</i> ALTERNATIVE METHODS OF SAMPLES COLLECTION<br>FOR VIRUS PATHOGENS IDENTIFICATION IN WILD BIRDS. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4  |
| <i>Абдуллаев Н.А., Липий Г.А., Сизов К.А., Неймарк А.И.,<br/>Непомнящих Л.М.</i> ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ<br>МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                          | 5  |
| <i>Адаменко Л.С., Алексеев А.Ю.</i> БИОРЕМЕДИАЦИЯ АНТРОПОГЕННО<br>НАРУШЕННЫХ ЛАНДШАФТОВ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ СРЕДЫ<br>ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА НА СЕВЕРЕ СИБИРИ. . . . .                                                                                                                                                                                                                                            | 7  |
| <i>Алексеев А.Ю., Гуляева М.А., Розанова Е.И., Шпак О.В.,<br/>Русскова О.В., Кузнецов В.А., Абрамов А.В., Шипулин С.В.,<br/>Шестопалов А.М.</i> ВИРУСЫ ГРИППА У КИТООБРАЗНЫХ<br>И ЛАСТОНОГИХ . . . . .                                                                                                                                                                                                    | 8  |
| <i>Алехина Д.А., Кизиченко Н.В., Горохова Л.Г., Жукова А.Г.</i><br>ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ<br>АКТИВНОСТИ ОСНОВНЫХ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА<br>В ДИНАМИКЕ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ. . . . .                                                                                                                                                                                                    | 10 |
| <i>Алехина Т.А., Осадчук Л.В., Клочков Д.В., Клещев М.А., Тихонова М.А.,<br/>Прокудина О.И.</i> КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА<br>В ОТВЕТ НА НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ<br>У КАТАТОНИЧЕСКОЙ ЛИНИИ КРЫС ГК. . . . .                                                                                                                                                                                 | 11 |
| <i>Аль-Раби М.А.М., Астаева М.Д., Кличханов Н.К.</i><br>СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В КРОВИ КРЫС<br>ПРИ УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                               | 13 |
| <i>Аникеева О.С., Абрамова Т.Я., Козлов В.А.</i> ВЛИЯНИЕ<br>ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК НА ФОРМИРОВАНИЕ<br>ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЕЙ (СВАХС57BL/6)F1 . . . . .                                                                                                                                                                                                                                         | 14 |
| <i>Аникина А.Г., Ковнер А.В., Потапова О.В., Шкурупий В.А., Иванов Г.Я.</i><br>ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ГРИППА А/Н1N1 У ЧЕЛОВЕКА . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                   | 16 |
| <i>Антонов Д.А., Полякова М.Г., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М.,<br/>Долгова Н.А., Баева Е.Г., Богданкевич Н.В., Геворгян М.М.,<br/>Лушева В.Г., Маркова Е.Н., Чаплыгина В.В.,<br/>Добровольская Н.П., Астраханцева Э.Л., Сипполайнен О.В.,<br/>Кошелева А.П.</i> ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА<br>У БОЛЬНЫХ ДОРСОПАТИЕЙ СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ<br>ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. . . . . | 17 |
| <i>Антонов Д.А., Лиходзиевская Я.В.</i> ЗНАЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ<br>ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ<br>НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                          | 19 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Антонов Е.В., Александрович Ю.В., Редина О.Е., Маркель А.Л.</b><br>СТРЕСС И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: НАДПОЧЕЧНИК<br>КАК ВАЖНЕЙШЕЕ ЗВЕНО ФОРМИРОВАНИЯ СТОЙКОГО<br>ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СТАТУСА . . . . .                                                                                 | 20 |
| <b>Ануфриенко Е.В., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М.</b> КЛИНИЧЕСКАЯ<br>ДИНАМИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПОВТОРНО<br>ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ . . . . .                                                                                                                         | 21 |
| <b>Архинов С.А.</b> РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ<br>О ГИСТОГЕНЕЗЕ И МЕХАНИЗМАХ ЦИТОМОРФОГЕНЕЗА<br>ЭПИТЕЛИОИДНЫХ КЛЕТОК ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗАХ<br>РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ . . . . .                                                                                                    | 23 |
| <b>Бабаева Т.Н, Поспелова Т.И.</b> РЕДКИЕ АЛЛЕЛЬНЫЕ ЗАМЕНЫ<br>ГЕНА HFE (C282Y, H63D, S65C) У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ<br>В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ . . . . .                                                                                                                                | 25 |
| <b>Баева Е.Г., Лушева В.Г., Богданкевич Н.В., Николаев Ю.А.,<br/>Поляков В.Я., Долгова Н.А., Минина Н.Г., Коскина И.В.</b> СПОСОБ<br>ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СОЧЕТАННОЙ<br>С ДОРСОПАТИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА . . . . .                                               | 26 |
| <b>Бажан Н.М., Куликова Е.В., Казанцева А.Ю.</b> МЕЛАНОКОРТИНОВАЯ<br>СИСТЕМА МОЗГА СПОСОБСТВУЕТ РАЗВИТИЮ СТРЕССОРНОЙ<br>АНОРЕКСИИ У МЫШЕЙ . . . . .                                                                                                                                   | 28 |
| <b>Бакланов А.В., Бажан Н.М.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ<br>УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ<br>БЕЛКОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В<br>ПЕЧЕНИ, ПРИ РАЗВИТИИ МЕЛАНОКОРТИНОВОГО ОЖИРЕНИЯ . . . . .                                                                | 29 |
| <b>Бгачева Н.П., Куликова И.С., Исакова Н.Б., Бородин Ю.И., Качесов И.В.,<br/>Чепко С.А., Коненков В.И.</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ<br>МАРКЕРОВ АНГИО- И ЛИМФАНГИОГЕНЕЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ<br>ВОСПАЛЕНИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ<br>ПРИ ГИПЕРКЕРАТОЗЕ И РАКЕ НИЖНЕЙ ГУБЫ. . . . . | 31 |
| <b>Белишева Н.К., Завадская Т.С., Петрашова Д.А.,<br/>Михайлов Р.Е.</b> ВАРИАЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ<br>МЕХАНИЗМОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ,<br>АССОЦИИРОВАННЫЕ С СОЛНЕЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ,<br>В ВЫСОКИХ ШИРОТАХ . . . . .                                                  | 32 |
| <b>Березина О.В., Шадрина А.С., Ворopaева Е.Н., Поспелова Т.И.,<br/>Филипенко М.Л.</b> ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФНОГО<br>ЛОКУСА G1958A ГЕНА MTHFD1 В РАЗВИТИИ НЕХОДЖКИНСКИХ<br>ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ. . . . .                                                                      | 34 |
| <b>Бушманова Г.М., Волков А.М., Кливер Е.Э., Зорина И.Г.</b><br>НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИНТРАВАЛЬВУЛИТ КАК ОДНА<br>ИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МАНИФЕСТАЦИЙ ПЕРВИЧНО-<br>ХРОНИЧЕСКОГО СЕПТИЧЕСКОГО ЭНДОКАРДИТА. . . . .                                                                                | 35 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Васильева Е.В., Ковнер А.В., Курская О.А., Кожин П.М., Чечушков А.В.</b><br>АКТИВАЦИЯ SMAD-ЗАВИСИМОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ<br>В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННЕГО ПНЕВМОФИБРОЗА ПРИ ГРИППЕ<br>А/Н1Н1 У МЫШЕЙ. . . . .                                                                                 | 37 |
| <b>Вершинина А.А., Неймарк А.И., Ильинская Е.В., Захарова Л.Н.</b><br>РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКИЙ МЕТОД В ЛЕЧЕНИИ<br>ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ<br>ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ. . . . .                                                                      | 39 |
| <b>Волков А.М., Казанская Г.М., Кливер Е.Э., Мурашов И.С., Лушникова<br/>Е.Л.</b> АДАПТАЦИОННАЯ ПЕРЕСТРОЙКА КОРОНАРНЫХ<br>МИКРОСОСУДОВ В УСЛОВИЯХ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО<br>ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА. . . . .                                                                               | 40 |
| <b>Воронина Е.И., Агеева Т.А.</b> СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ<br>ПЕЧЕНИ И ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ЦИТОХРОМА P450<br>НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСОВ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ<br>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ RLS МЫШЕЙ. . . . .                                                                            | 42 |
| <b>Гайдарова А.П., Корощенко Г.А., Кандалинцева Н.В., Айзман Р.И.</b> РОЛЬ<br>АНТИОКСИДАНТОВ В КОРРЕКЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА<br>ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (НА ПРИМЕРЕ «СЕЛЕНОФАНА»). . . . .                                                                                                | 44 |
| <b>Гербек Ю.Э., Гулевич Р.Г., Шихевич С.Г., Кожмякина Р.В.,<br/>Оськина И.Н.</b> ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГИПОФИЗАРНО-<br>НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС<br>И В АДОЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ОТБОРЕ ПО ПОВЕДЕНИЮ. . . . .                                                           | 45 |
| <b>Глушенко А.В., Юрченко К.С., Шестопалов А.М.</b> ИЗУЧЕНИЕ<br>ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА У ДИКИХ ПТИЦ<br>НА ТЕРРИТОРИИ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА. . . . .                                                                                                          | 47 |
| <b>Гончарова Н.В., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Авроров П.А.,<br/>Локтев К.В., Короленко Т.А.</b> ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО<br>СОСТАВА И ЛИЗОСОМ КЛЕТОК СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ<br>ДИСЛИПИДЕМИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ПОВТОРНЫМ ВВЕДЕНИЕМ<br>МЫШАМ ПОЛОКСАМЕРА 407. . . . .                           | 48 |
| <b>Гончарова Н.Д.</b> ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В АДАПТАЦИИ<br>ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ<br>К СТРЕССОВОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ У СТАРЫХ ОБЕЗЬЯН:<br>УВЕЛИЧЕНИЕ ТОНУСА ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ<br>АССОЦИИРОВАНО С ДЕПРЕССИВНОПОДОБНЫМ<br>И БЕСПОКОЙНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ. . . . . | 49 |
| <b>Горчакова О.В.</b> ФИТОТЕРАПИЯ В ОПТИМИЗАЦИИ<br>МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ И СТРУКТУРЫ ЛИМФОУЗЛА<br>НА ПОЗДНЕМ ЭТАПЕ ОНТОГЕНЕЗА. . . . .                                                                                                                                             | 50 |
| <b>Горчакова О.В., Горчаков В.Н.</b> СТРУКТУРНАЯ МОДИФИКАЦИЯ<br>ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА В РЕЗУЛЬТАТЕ ОЗОНО-<br>И ФИТОТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ПОЗДНЕГО ОНТОГЕНЕЗА. . . . .                                                                                                                        | 52 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Грибанов А.В., Депутат И.С., Большевидцева И.Л.</i> ПРОЯВЛЕНИЯ<br>ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТИРОВАННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО<br>СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ<br>В УСЛОВИЯХ СЕВЕРО-АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА . . . . .                                                                                               | 54 |
| <i>Гришин О.В.</i> МОБИЛЬНЫЙ БИОМОНИТОРИНГ В КЛИНИКЕ<br>ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КРОВООБРАЩЕНИЯ . . . . .                                                                                                                                                                                                     | 55 |
| <i>Гуляева В.В., Гришин О.В., Урюмцев Д.Ю., Зинченко М.И., Гришин<br/>В.Г., Устюжанинова Н.В.</i> РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ<br>ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМ БАЛАНСОМ НА СЛАБОЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ<br>СОПРОТИВЛЕНИЕ ДЫХАНИЮ . . . . .                                                                                                | 57 |
| <i>Гуляева М.А., Алексеев А.Ю., Сивай М.В., Кузнецов В.А.,<br/>Шипулин С.В., Шестопалов А.М.</i> ВИРУСЫ ГРИППА<br>ПТИЦ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ОТ МОРСКИХ И ОКОЛОВОДНЫХ<br>МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ. . . . .                                                                                                         | 58 |
| <i>Давыденко С.В., Дударев А.Н., Мирошниченко С.М., Городецкая А.Ю.,<br/>Ткаченко Т.А., Усунин И.Ф.</i> ВЛИЯНИЕ АПОЛИПОПРОТЕИНА А-1<br>НА СПОНТАННЫЙ И СТАУРОСПОРИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ<br>АПОПТОЗ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА . . . . .                                                                                      | 60 |
| <i>Дерябина И.Н., Джос Ю.С., Выучейская М.В.</i> ОСОБЕННОСТИ<br>ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ РЕАКЦИИ У ЛИЦ 50–79 ЛЕТ . . . . .                                                                                                                                                                                               | 61 |
| <i>Джос Ю.С., Грибанов А.В., Багрецова Т.В.</i> ВЛИЯНИЕ<br>ФОТОПЕРИОДИЗМА НА ИЗМЕНЕНИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ<br>АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ШКОЛЬНИКОВ,<br>ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА . . . . .                                                                                                                     | 63 |
| <i>Долгих Т.Ю., Качесов И.В., Марченко А.А., Шоленберг Е.В.,<br/>Домникова Н.П.</i> КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ<br>ИССЛЕДОВАНИЕ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ<br>МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ. . . . .                                                                                                                              | 64 |
| <i>Дорофеева Л.В., Макаров К.Ю., Трунченко Н.В., Эмедова Т.А.</i><br>СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕВУШЕК<br>ПОДРОСТКОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ<br>ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА. . . . .                                                                                                                      | 66 |
| <i>Дорофеева Л.В., Эмедова Т.А., Макаров К.Ю.</i> ИЗУЧЕНИЕ<br>ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ<br>ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ<br>ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ . . . . .                                                                                                                            | 67 |
| <i>Егорова Е.В., Бетке А.В., Швайюк А.П., Горбенко О.М., Обухова О.О.,<br/>Трунов А.Н., Черных В.В.</i> ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ<br>ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1),<br>МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 (ММР-9)<br>И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 (ИЛ-6) ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ<br>СИНДРОМЕ . . . . . | 69 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г.</i> ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИПОВ<br>ОЖИРЕНИЯ С АНТИСПЕРМАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ<br>ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ У ПАЦИЕНТОВ<br>НОВОСИБИРСКОГО ЦЕНТРА РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ . . . . .                                                                                                                           | 71 |
| <i>Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г.</i> ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК<br>СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ОЖИРЕНИЯ<br>У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН – ПАЦИЕНТОВ НОВОСИБИРСКОГО<br>ЦЕНТРА РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ . . . . .                                                                                                                            | 73 |
| <i>Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г.</i> ФАКТОРЫ РИСКА<br>ИНФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН С РАЗНЫМИ ТИПАМИ<br>ОТЛОЖЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ . . . . .                                                                                                                                                                                        | 74 |
| <i>Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., Елфимова Т.А.</i> ИЗУЧЕНИЕ<br>АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ<br>СИСТЕМЫ К ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ<br>У ДЕТЕЙ ЯМАЛЬСКОГО РАЙОНА ЯНАО . . . . .                                                                                                                          | 76 |
| <i>Жамсуева Д.Р., Мироманова Н.А., Гаймоленко И.Н.</i> К ОЦЕНКЕ<br>ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА АН1N1 У ДЕТЕЙ . . . . .                                                                                                                                                                                                              | 77 |
| <i>Жуков Д.В., Прохоренко В.М., Зайдман А.М., Жукова В.А., Устикова<br/>Н.В.</i> ТОКСИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ, ЛЕГКИХ,<br>РЕАКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ<br>КОСТНОГО ЦЕМЕНТА . . . . .                                                                                                                   | 79 |
| <i>Жукова В.А., Надеев А.П., Пасман Н.М., Дробинская А.Н., Телятникова<br/>Н.В.</i> МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЙПЕЛЬ-<br>БИОПТАТОВ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ<br>БЕРЕМЕННОСТИ . . . . .                                                                                                                                  | 81 |
| <i>Замедянская А.С., Титова К.А., Сергеев Ал.А., Кабанов А.С.,<br/>Булычев Л.Е., Сергеев Ар.А., Галахова Д.О., Нестеров А.Е.,<br/>Носарева О.В., Шишкина Л.Н., Агафонов А.П., Сергеев А.Н.</i> ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ<br>ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА<br>К ВИРУСУ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ . . . . . | 82 |
| <i>Замедянская А.С., Сергеев Ал.А., Титова К.А., Кабанов А.С.,<br/>Булычев Л.Е., Сергеев Ар.А., Галахова Д.О., Шишкина Л.Н.,<br/>Таранов О.С., Агафонов А.П., Сергеев А.Н.</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ<br>МЫШИ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОГО ЖИВОТНОГО ДЛЯ ОСПЫ<br>ОБЕЗЬЯН ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООСПЕННЫХ<br>ПРЕПАРАТОВ . . . . .      | 84 |
| <i>Игнатова И.А., Кондакова О.Э., Шилов С. Н.</i> ОСОБЕННОСТИ<br>ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ<br>СЛАБОСЛЫШАЮЩИХ ШКОЛЬНИКОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА<br>В ПРОЦЕССЕ РЕАДАПТАЦИИ . . . . .                                                                                                                                             | 86 |



|                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Ильин Д.А., Архинов С.А.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ IN VITRO<br>ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ И АПОПТОЗА<br>МНОГОЯДЕРНЫХ МАКРОФАГОВ БЦЖ-ИНФИЦИРОВАННЫХ<br>МЫШЕЙ . . . . .                                                                        | 87  |
| <b>Казанина О.Н., Карцева Т.В., Митрофанов И.М., Рудин А.Н.</b><br>КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОНЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ<br>ОСОБЕННОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ. . . . .                                                                             | 89  |
| <b>Капустина В.И., Непомнящих Г.И., Непомнящих Д.Л.,<br/>Постникова О.А.</b> УЛЬТРАСТРУКТУРА КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ<br>ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК С МАРКЕРАМИ HCV- И HBV-ИНФЕКЦИИ . . . . .                                                          | 90  |
| <b>Карапетян А.Р., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Добровольская Н.П.,<br/>Курганова И.В., Двуреченская О.В.</b> ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ<br>ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПОНЕНТОВ<br>МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОЖИРЕНИИ . . . . . | 92  |
| <b>Карапетян А.Р., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г.,<br/>Астраханцева Э.Л., Минина Н.Г.</b> АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ<br>И БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТИПОВ ОЖИРЕНИЯ:<br>ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ. . . . .                                          | 93  |
| <b>Карапетян А.Р., Гормолысова Е.В., Рзаев Д.А.</b> ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ<br>ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ<br>С МАКРОАДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА . . . . .                                                                               | 95  |
| <b>Карапетян А.Р., Денисова А.О., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г.</b><br>СВЯЗЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ С ТИПАМИ<br>ОЖИРЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН . . . . .                                                                          | 97  |
| <b>Карманова Д.С., Чеснокова Л.А., Красиков С.И.</b> ВЛИЯНИЕ<br>НЕТОКСИЧНЫХ ДОЗ ГЕРБИЦИДА 2,4-Д НА ДИНАМИКУ МАССЫ<br>ТЕЛА ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ . . . . .                                                                           | 98  |
| <b>Карпов М.А., Троицкий А.В., Гуляева Е.П., Старостенко А.А.,<br/>Быстрова Т.Н.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ<br>КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА<br>ПРИ ОЖОГЕ КОЖИ 3Б СТЕПЕНИ У КРЫС . . . . .                          | 100 |
| <b>Ким Л.Б., Пуяткина А.Н., Егорова С.Н., Юдин К.Б.</b> ВОЗРАСТНАЯ<br>ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ТКАНЕВЫХ<br>ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ<br>И ОРГАНАХ МЫШЕЙ . . . . .                                  | 101 |
| <b>Ким Л.Б., Пуяткина А.Н., Егорова С.Н.</b> СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ<br>КОМПОНЕНТОВ ПРОТЕОГЛИКАНОВ В ОРГАНАХ МЫШЕЙ<br>В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА . . . . .                                                                                 | 103 |
| <b>Ким Л.Б., Пуяткина А.Н.</b> ВЛИЯНИЕ ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА<br>НА СТРУКТУРУ ПРОТЕОГЛИКАНОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО<br>МАТРИКСА ОРГАНОВ МЫШЕЙ . . . . .                                                                                       | 105 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Ким Л.Б., Путьянина А.Н., Кожин П.М., Садовенко С.М.,<br/>Нещадим Д.В., Чечушков А.В.</b> ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО<br>ВОЗРАСТА ПО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ У ЖИТЕЛЕЙ<br>АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ . . . . .                                                                 | 106 |
| <b>Ким Л.Б., Геворгян М.М., Путьянина А.Н., Цыпышева О.Б.,<br/>Козарук Т.В., Пинхасов Б.Б., Воронина Н.П., Долгова Н.А.</b><br>ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ГОРНЯКОВ<br>НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ . . . . .                                                                                 | 108 |
| <b>Ким В.Л., Соколова Т.М., Хаятова З.Б., Козак Ю.В., Маринкин И.О.</b><br>СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО<br>ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ<br>У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ<br>ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА. . . . .                                       | 109 |
| <b>Ким В.Л., Соколова Т.М., Хаятова З.Б., Козак Ю.В.,<br/>Маринкин И.О.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ<br>КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ<br>ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА . . . . .                                                                                | 111 |
| <b>Климов Л.О. Федосеева Л.А. Маркель А.Л.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ РЕНИН-<br>АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС НИСАГ. . . . .                                                                                                                                                                        | 112 |
| <b>Клиникова М.Г., Колдышева Е.В.</b> КОЛИЧЕСТВЕННАЯ<br>ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ<br>ПРИ ДЕЙСТВИИ ЦИКЛОФОСФАНА И ТРИТЕРПЕНОИДОВ . . . . .                                                                                                                                    | 114 |
| <b>Князев Р.А., Твердохлеб Н.В., Колпаков А.Р.</b> ВЛИЯНИЕ<br>АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I НА ПОКАЗАТЕЛИ<br>РАБОТОСПОСОБНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ. . . . .                                                                                                                                  | 116 |
| <b>Коженикова В.В., Парфенов В.О., Макарова Е.Н.</b> ВЛИЯНИЕ<br>ВВЕДЕНИЯ ЛЕПТИНА САМКАМ МЫШЕЙ В СЕРЕДИНЕ<br>БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО<br>ФЕНОТИПА И СКЛОННОСТЬ К РАЗВИТИЮ АЛИМЕНТАРНОГО<br>ОЖИРЕНИЯ У ПОТОМКОВ РАЗНОГО ПОЛА. . . . .                                    | 117 |
| <b>Кожемякина Р.В., Шихевич С.Г., Гулевич Р.Г.</b> ПРЕДПОЧТЕНИЕ<br>И ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ, ЕГО ЭФФЕКТ НА ПОВЕДЕНИЕ<br>У КРЫС, СЕЛЕКЦИОНИРУЕМЫХ НА РУЧНОЕ И АГРЕССИВНОЕ<br>ПОВЕДЕНИЕ ПО ОТНОШЕНИЮ К ЧЕЛОВЕКУ . . . . .                                                                      | 119 |
| <b>Кожин П.М., Лемза А.Е., Чечушков А.В., Зайцева Н.С., Зенков Н.К.,<br/>Меньщикова Е.Б., Троицкий А.В., Шкурупий В.А.</b> ВЛИЯНИЕ<br>МОЛЕКУЛЯРНО-НАНОСОМАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ<br>КОМПОЗИЦИЙ ОКИСЛЕННЫХ ДЕКСТРАНОВ НА ПРОДУКЦИЮ<br>АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА КЛЕТКАМИ ЛИНИИ U937 . . . . . | 120 |
| <b>Кожин П.М., Лемза А.Е., Чечушков А.В., Зайцева Н.С., Зенков<br/>Н.К., Меньщикова Е.Б.</b> ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРА РЕДОКС-<br>ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ<br>Keap1/Nrf2/ARE TC-13 НА ПОЛЯРИЗАЦИЮ МАКРОФАГОВ<br>ПРИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ IN VITRO . . . . .                         | 122 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Козлова Л.И.</b> СИНЕРГИЧНОЕ ЭЭГ-ФМРТ БИОУПРАВЛЕНИЕ<br>И КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 124 |
| <b>Колоскова Т.П., Фефелова В.В., Мартынова Г.П.</b> РАЗНЫЙ ХАРАКТЕР<br>ИЗМЕНЕНИЙ АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ<br>В КЛЕТКАХ КРОВИ ПРИ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМАХ ОСТРЫХ<br>КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ДЕТСТВА И ДЕТЕЙ<br>ПЕРВОГО ДЕТСТВА . . . . .                                                                                                                                                                         | 125 |
| <b>Котова М.В., Рябченко А.В.</b> ПОЛУЧЕНИЕ СУПЕРПРОДУЦЕНТА<br>РЕКОМБИНАНТНОГО АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I ЧЕЛОВЕКА<br>НА ОСНОВЕ E.COLI . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 127 |
| <b>Кошелева А.П., Полякова М.Г., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М.,<br/>Долгова Н.А., Баева Е.Г., Богданкевич Н.В., Геворгян М.М.,<br/>Лушева В.Г., Маркова Е.Н., Чаплыгина В.В., Антонов Д.А.,<br/>Добровольская Н.П., Астраханцева Э.Л., Сиппалайнен О.В.</b> ОЦЕНКА<br>СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА<br>У БОЛЬНЫХ ДОРСОПАТИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ<br>ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА . . . . . | 128 |
| <b>Криницына Ю.М., Бизунова М.А, Ильина Н.Г., Сергеева И.Г.</b> РОЛЬ<br>АТОПИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСГИДРОТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМЫ<br>КИСТЕЙ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 129 |
| <b>Крюкова О.В.</b> РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНОГО<br>С АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЭРЛИХА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ<br>СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО<br>ИЗЛУЧЕНИЯ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                            | 131 |
| <b>Кузнецова Н.В., Карапетян А.Р., Епанчинцева Е.А.,<br/>Кузьминова О.И.</b> СУТОЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ<br>НЕМЕТАБОЛИЗИРОВАННОГО КОРТИКОСТЕРОНА С МОЧОЙ<br>У ЗДОРОВЫХ КРЫС В ДИНАМИКЕ ВВЕДЕНИЯ МИФИПРИСТОНА. . . . .                                                                                                                                                                                                                | 132 |
| <b>Кузнецова Н.В., Пальчикова Н.А.</b> МИФЕПРИСТОН<br>И ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ФУНКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ:<br>ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ IN VITRO . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 134 |
| <b>Кузьминова О.И., Кузнецова Н.В., Карапетян А.Р.,<br/>Епанчинцева Е.А.</b> ДИНАМИКА СУТОЧНОЙ ЭКСКРЕЦИИ<br>СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ С МОЧОЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ<br>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ЖИВОТНЫМ БЛОКАТОРА<br>ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ МИФЕПРИСТОНА . . . . .                                                                                                                                                                         | 135 |
| <b>Куликов В.П., Трегуб П.П.</b> РОЛЬ КОМПЕНСАТОРНО-<br>ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО<br>РЕТИКУЛУМА В ФОРМИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ<br>ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ<br>ГИПОКСИИ И ГИПЕРКАПНИИ . . . . .                                                                                                                                                                                              | 137 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Курская О.Г., Соболев И.А., Рябиченко Т.И., Дорош А.В., Аношина А.В., Леонова Н.В., Шестопалов А.М.</i> ВИРУСНАЯ ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ<br>РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ НОВОСИБИРСКА<br>В 2013–2015 ГОДАХ . . . . .                                              | 139 |
| <i>Курская О.Г., Шаршов К.А., Глушенко А.В., Троицкий А.В., Шестопалов А.М., Шкурупий В.А.</i> ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ<br>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА<br>ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ<br>У МЫШЕЙ . . . . .                                           | 140 |
| <i>Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г., Момот Т.В., Мерзляков В.Ю.</i> ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА<br>НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА<br>И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПЕЧЕНИ КРЫС . . . . .                                                              | 142 |
| <i>Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А.</i> МЕЖСИСТЕМНЫЕ<br>ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕГУЛЯЦИИ КОМПЕНСАТОРНО-<br>ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ СТАРЕНИИ . . . . .                                                                                                               | 143 |
| <i>Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А.</i> КОНЦЕПЦИЯ ГОРМЕЗИСА<br>В РАЗРАБОТКЕ ПОДХОДОВ К РЕГУЛЯЦИИ АДАПТИВНЫХ<br>ПРОЦЕССОВ ПРИ СТАРЕНИИ . . . . .                                                                                                                       | 145 |
| <i>Лемза А.Е., Кожин П.М., Чечушков А.В., Зайцева Н.С., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Троицкий А.В., Шкурупий В.А.</i> ВЛИЯНИЕ<br>МОЛЕКУЛЯРНО-НАНОСОМАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ<br>КОМПОЗИЦИЙ ОКИСЛЕННЫХ ДЕКСТРАНОВ<br>НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК ЛИНИИ U937. . . . . | 147 |
| <i>Лемза А.Е., Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Зайцева Н.С., Кандалицева Н.В.</i> СИСТЕМА KEAP1/NRF2/ARE<br>КАК ГЛАВНЫЙ РЕГУЛЯТОР КЛЕТОЧНОГО РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА . . . . .                                                                  | 148 |
| <i>Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г.</i> ВЗАИМОСВЯЗИ ОСНОВНЫХ<br>И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО<br>СИНДРОМА У МУЖЧИН В РЕГИОНАХ СИБИРИ . . . . .                                                                                                           | 150 |
| <i>Лутов Ю.В.</i> КРИТЕРИИ ВЕРИФИКАЦИИ АБДОМИНАЛЬНОГО<br>ОЖИРЕНИЯ У МУЖЧИН . . . . .                                                                                                                                                                               | 152 |
| <i>Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Рябиченко Т.И.</i> ВЗАИМОСВЯЗЬ<br>МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С АНДРОЛОГИЧЕСКИМ<br>СТАТУСОМ И ЗНАЧЕНИЕМ ИНДЕКСА КЕТЛЕ У ПОДРОСТКОВ,<br>УЧАЩИХСЯ ТЕХНИЧЕСКОГО КОЛЛЕДЖА СИБИРСКОГО<br>МЕГАПОЛИСА . . . . .                            | 153 |
| <i>Лушева В.Г., Богданкевич Н.В., Николаев Ю.А., Долгова Н.А.</i><br>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНИТОТЕРАПИИ<br>И ЭЛЕКТРОАЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ В БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ<br>АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ . . . . .                                                         | 155 |
| <i>Львова М.Н., Жукова М.В., Киселева Е.В., Мордвинов В.А.</i> ГЕМОЗОИН –<br>ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ<br>ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ . . . . .                                                                                                             | 156 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Мазурков О.Ю., Кабанов А.С., Шишкина Л.Н., Скарнович М.О., Бормотов Н.И., Скарнович М.А., Серова О.А., Агафонов А.П., Сергеев А.Н.</i> ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООСПЕННОГО ХИМИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ НИОХ-14 В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ЭКТРОМЕЛИИ IN VIVO . . . . . | 157 |
| <i>Макаревич Е.В.</i> ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ГРИБОВ PHALLUS IMPUDICUS И LYCOPERDON PYRIFORME В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА А . . . . .                                                                                                                | 159 |
| <i>Макарова Е.Н., Кожеевникова В.В., Парфенов В.О.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОГРАММИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ЛЕПТИНА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ У МЫШЕЙ . . . . .                                                                                                 | 161 |
| <i>Манашева Д. И., Агеева Е. С., Пуликов А.С.</i> ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕВУШЕК ХАКАСИИ . . . . .                                                                                                                                                      | 162 |
| <i>Мартынова А.А., Пряничников С.В., Белишева Н.К.</i> КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И НАРУШЕНИЕМ ПОВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКИХ ШИРОТ. . . . .                                | 164 |
| <i>Медведев В.С., Старостенко А.А., Кожин П.М.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОНЬЮГАТА ПОЛИАЛЬДЕГИДДЕКСТРАНА С ГИДРАЗИДОМ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ. . . . .                                                                                                  | 165 |
| <i>Меньшинов П.Н., Акулов А.Е., Дыгало Н.Н.</i> ЭФФЕКТЫ АНЕСТЕТИКОВ НА УРОВЕНЬ КЛЮЧЕВЫХ МЕТАБОЛИТОВ В ГИППОКАМПЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ КРЫС . . . . .                                                                                                                     | 167 |
| <i>Мирсанова Ю.В., Казанцева А.Ю., Бажан Н.М.</i> ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ БЕЛКОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ЖИРОВОЙ ОБМЕН У МЫШЕЙ С МУТАЦИЕЙ «YELLOW» В ЛОКУСЕ AGOUTI . . . . .                                                                 | 168 |
| <i>Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Поляков В.Я., Севостьянова Е.В.</i> ТРАНССИСТЕМНАЯ ПОЛИМОРФИДНОСТЬ КАК ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА . . . . .                                                                                   | 170 |
| <i>Мозолева С.П., Позднякова С.В., Надеев А.П.</i> МЕЖЛИНЕЙНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В УЛЬТРАСТРУКТУРЕ КЛЕТОК КУПФЕРА У НОВОРОЖДЕННЫХ МЫШЕЙ . . . . .                                                                                                                         | 171 |
| <i>Момот Т.В.</i> ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА . . . . .                                                                                                                                        | 173 |
| <i>Мороз Т.П., Дерябина И.Н., Демин А.В.</i> ОСОБЕННОСТИ ХОДЬБЫ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПАДЕНИЙ . . . . .                                                                                                                                         | 174 |
| <i>Морозова Е.А., Толстикова Т.Г., Старостенко А.А., Быстрова Т.Н.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ДЕКСТРАЗИДА . . . . .                                                                                                                                | 176 |

|                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Мухомудинова Ф.И.</b> ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИХОРАДКЕ ИЗМЕНЕНИЯ<br>МИКРОЛИМФОЦИРКУЛЯЦИИ ХАРАКТЕРИЗУЮТ КАК ПРОЦЕСС<br>АДАПТИВНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ, ТАК И ПОВРЕЖДЕНИЯ . . . . .                                                                                         | 177 |
| <b>Мыльникова И.В., Ефимова Н.В.</b> АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ<br>СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ СТАТИЧЕСКОЙ И УМСТВЕННОЙ<br>НАГРУЗКЕ У ПОДРОСТКОВ С ПРИЗНАКАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ<br>ДИСФУНКЦИИ . . . . .                                                                       | 179 |
| <b>Надеев А.П., Телятникова Н.В., Травин М.А., Дробинская А.Н.,<br/>Жукова В.А., Пасман Н.М., Липина Е.В.</b> ЭКСПРЕССИЯ ВИРУСОВ<br>ГЕРПЕСА, ЭПШТЕЙНА-БАРР И ЦИТОМЕГАЛИИ В ПЛАЦЕНТЕ<br>ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В СОЧЕТАНИИ<br>С ВОСПАЛЕНИЕМ . . . . . | 180 |
| <b>Неделькина Н.П., Дутова С.В., Чумаков В.Ю.</b> ВЛИЯНИЕ<br>НАСТОЙКИ КОЛЮРИИ ГРАВИЛАТОВИДНОЙ НА ТЕЧЕНИЕ<br>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕПТИКОПИЕМИИ. . . . .                                                                                                         | 182 |
| <b>Непомнящих Р.Д., Карпова А.А., Бакарев М.А., Непомнящих Л.М.</b><br>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ<br>ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ХРОНИЧЕСКОЙ<br>ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ . . . . .                                                              | 184 |
| <b>Непомнящих Г.И., Капустина В.И., Непомнящих Д.Л.,<br/>Виноградова Е.В.</b> СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ<br>ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ<br>В ДИНАМИКЕ ФИБРОЗА И ЦИРРОЗА . . . . .                                                                 | 185 |
| <b>Нефедова Ж.В., Афтанас Л.И., Ярош С.В.</b> НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ<br>МЕТОД КОРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ<br>У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ . . . . .                                                                                            | 187 |
| <b>Нещадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С.,<br/>Троицкий А.В., Карнов М.А.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЧАСТИЦ<br>НАНОРАЗМЕРНЫХ АЛМАЗОВ НА МАКРОФАГИ IN VITRO. . . . .                                                                         | 189 |
| <b>Нещадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С.,<br/>Троицкий А.В., Карнов М.А.</b> МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ<br>НАНОРАЗМЕРНЫХ АЛМАЗОВ НА ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ<br>ПОТЕНЦИАЛ МАКРОФАГОВ IN VITRO . . . . .                                               | 190 |
| <b>Нещадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С.,<br/>Троицкий А.В., Карнов М.А.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ<br>НАНОАЛМАЗОВ НА ПРОРЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ<br>МАКРОФАГОВ IN VITRO . . . . .                                                         | 192 |
| <b>Николаев Ю.А., Шкурупий В.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я.,<br/>Долгова Н.А.</b> ПРОБЛЕМА ПОЛИМОРБИДНОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ<br>ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ . . . . .                                                                                             | 194 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Николаев Ю.А., Шкурупий В.А., Митрофанов И.М.,<br/>Поляков В.Я., Долгова Н.А.</b> ТРАНССИСТЕМНЫЕ<br>ПОЛИМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С СОЦИАЛЬНЫМ<br>СТАТУСОМ ПАЦИЕНТОВ СОМАТИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ . . . . .                                                                    | 195 |
| <b>Новикова Е.Г., Селяницкая В.Г.</b> АССОЦИАЦИЯ НАРУШЕНИЙ<br>ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ<br>ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У МУЖЧИН<br>РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП . . . . .                                                                                  | 197 |
| <b>Новичкова М.Д., Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Баширов М.М.,<br/>Нурмурадов Н.К.</b> АДАПТИВНЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ ОТВЕТ<br>КАК РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ<br>ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК . . .                                                    | 199 |
| <b>Овчинников В.С., Пospelова Т.И., Филипенко М.Л.</b> СВЯЗЬ<br>ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ Fcγ РЕЦЕПТОРОВ<br>С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ТАРГЕТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ<br>У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ<br>ЛИМФОМАМИ . . . . .                                                            | 200 |
| <b>Пальчикова Н.А.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ<br>АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ<br>ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ БЛОКАТОРА<br>ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ МИФЕПРИСТОНА . . . . .                                                                                 | 202 |
| <b>Парфёнов В.О., Кожевникова В.В., Макарова Е.Н.</b> ВЛИЯНИЕ<br>ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ЛЕПТИНА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ<br>НА РОСТ ПЛОДОВ, ЭКСПРЕССИЮ IGF2, ЕГО РЕЦЕПТОРА<br>И ПЕРЕНОСЧИКОВ ГЛЮКОЗЫ В ПЛАЦЕНТАХ У МЫШЕЙ. . . . .                                                     | 203 |
| <b>Патрушева Ю.Н., Артамонова О.Г., Ельцина Е.А., Тимофеева Е.П.,<br/>Косьянова С.А.</b> ОЦЕНКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ<br>У ПОДРОСТКОВ 15–17 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВОСИБИРСКЕ . .                                                                                               | 204 |
| <b>Патрушева Ю.Н., Ельцина Е.А., Косьянова С.А.,<br/>Калмыков И.И.</b> РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «БИОВЕСТИНА»<br>ПРИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ МИКРОФЛОРЫ<br>КИШЕЧНИКА . . . . .                                                                                                   | 206 |
| <b>Пахомова В.Г.</b> ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ КРЫСЫ<br>ПРИ ГИПОКСИИ И В ПОСТГИПОКСИЧЕСКИЙ ПЕРИОД<br>В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ . . . . .                                                                                                                   | 207 |
| <b>Пинхасов Б.Б., Селяницкая В.Г.</b> ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ДИНАМИКИ<br>НАКОПЛЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЗРЕЛОМ ПЕРИОДЕ<br>ОНТОГЕНЕЗА. . . . .                                                                                                                                          | 209 |
| <b>Пинхасов Б.Б., Лутов Ю.В., Селяницкая В.Г., Карапетян А.Р.,<br/>Двуреченская О.В.</b> ПОВЫШЕНИЕ КОНТРОЛЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ<br>ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ НА ОСНОВЕ<br>НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ<br>ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА . . . . . | 210 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Пинхасов Б.Б., Шадрова А.М., Добровольская Н.П.,<br/>Двуреченская О.В., Курганова И.В.</b> МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ<br>ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ<br>РАБОТОСПОСОБНОСТИ В НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТАХ<br>ДЛЯ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РЕЖИМОВ<br>В ПРОГРАММАХ КОРРЕКЦИИ МАССЫ ТЕЛА . . . . .                                                                                                   | 212 |
| <b>Пинхасов Б.Б., Добровольская Н.П., Двуреченская О.В.,<br/>Курганова И.В., Астраханцева Э.Л., Минина Н.Г.</b> МЕДИЦИНСКАЯ<br>ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ СОМАТОТИПА И РАСЧЕТА РАЦИОНА<br>ПИТАНИЯ ДЛЯ ПРОГРАММ КОРРЕКЦИИ МАССЫ ТЕЛА . . . . .                                                                                                                                                                            | 213 |
| <b>Пичигина А.К., Махина Е.В., Шелковникова Н.В.</b> КЛИНИКО-<br>МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ<br>ТАЗОВОЙ БОЛИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦИСТИТАХ<br>И ЭНДОМЕТРИТАХ . . . . .                                                                                                                                                                                                                               | 215 |
| <b>Поздняков И.М., Ширинская А.В., Гордиенко О.В.</b> ИЗУЧЕНИЕ<br>ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ<br>ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ ИЛИ БЕРЕМЕННОСТИ<br>НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                          | 217 |
| <b>Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Долгова Н.А.,<br/>Астраханцева Э.Л., Минина Н.Г., Коскина И.В.,<br/>Сипполайнен О.В.</b> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ<br>АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СОЧЕТАННОЙ С ДОРСОПАТИЕЙ<br>ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА . . . . .                                                                                                                                            | 218 |
| <b>Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Долгова Н.А.,<br/>Коскина И.В., Астраханцева Э.Л., Минина Н.Г.,<br/>Сипполайнен О.В.</b> ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ<br>ГИПЕРТЕНЗИИ СОЧЕТАННОЙ С ДОРСОПАТИЕЙ<br>ПОЗВОНОЧНИКА В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ<br>КЛИНИКЕ . . . . .                                                                                                                                 | 220 |
| <b>Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Пегова С.В., Мацеевская Т.Р.,<br/>Долгова Н.А. Геворгян М.М., Минина Н.Г., Коскина И.В.,<br/>Астраханцева Э.Л., Обухов И.В.</b> ТЕХНОЛОГИЯ КЛИНИКО-<br>ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ<br>ГИПЕРТЕНЗИИ СОЧЕТАННОЙ С ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ<br>ПАТОЛОГИЕЙ . . . . .                                                                                                              | 221 |
| <b>Полякова М.Г., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Долгова Н.А.,<br/>Баева Е.Г., Богданкевич Н.В., Геворгян М.М., Лушева В.Г.,<br/>Маркова Е.Н., Чаплыгина В.В., Антонов Д.А.,<br/>Добровольская Н.П., Астраханцева Э.Л., Сипполайнен О.В.</b> СПОСОБ<br>МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ<br>БОЛЬНЫХ ДОРСОПАТИЕЙ СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ<br>ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА . . . . . | 223 |



|                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Пономарёв Д.В., Шаршов К.А., Ибраев Д.О., Исакаев Е.М., Шестопалов А.М.</b> ЭКОЛОГИЯ ВИРУСА ГРИППА СЕВЕРНОГО КАЗАХСТАНА. . . . .                                                                                                       | 224 |
| <b>Прокопьева Е.А., Глушенко А.В., Сайфутдинова С.Г., Сивай М.В., Альховский С.В., Щетинин А.М., Щелканов М.Ю., Шестопалова Л.В., Шестопалов А.М.</b> АДАПТАЦИЯ ПАНДЕМИЧНОГО ВИРУСА ГРИППА H1N1 НА МЫШАХ ЛИНИИ BALB/C, C57BL/6Z . . . . . | 225 |
| <b>Пупышев А.Б., Филюшина Е.Е., Айдагулова С.В., Короленко Т.А.</b> ТЕСТИРОВАНИЕ АУТОФАГИИ ГИПОТОНИЧНОЙ ОБРАБОТКОЙ ЛИЗОСОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ОРГАНИЗМ . . . .                                                                 | 226 |
| <b>Редина О.Е., Федосеева Л.А., Абрамова Т.О., Климов Л.О., Смоленская С.Э., Ефимов В.М., Маркель А.Л.</b> ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ СТРЕСС-ЗАВИСИМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ НИСАГ . . . . . | 228 |
| <b>Робинсон М.В.</b> ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗ: ИММУНОМОРФОЛОГИЯ ЛИМФОЦИТОВ. . . . .                                                                                                                                          | 229 |
| <b>Рудницкая Е.А., Максимова К.Ю.</b> ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛАТОНИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА . . . .                                                                                  | 231 |
| <b>Русова Т.В., Строкова Е.Л., Корель А.В., Воропаева А.А., Щелкунова Е.И.</b> КОМПЕНСАТОРНО-АДАПТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СУСТАВНОМ ХРЯЩЕ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ . . . . .                                                                        | 232 |
| <b>Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Косьянова Т.Г., Кулакова Ю.В.</b> НЕФРОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ У ДЕТЕЙ МИРНИНСКОГО РАЙОНА ЯКУТИИ . .                                                                   | 234 |
| <b>Рябиченко Т.И., Тимофеева Е.П., Скосырева Г.А., Карцева Т.В.</b> «ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ МАРШ» У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ . . . . .                                                          | 235 |
| <b>Рябиченко Т.И., Тимофеева Е.П., Скосырева Г.А., Карцева Т.В., Митрофанов И.М.</b> АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОДРОСТКОВ . . . . .                                              | 237 |
| <b>Рябиченко Т.И., Тимофеева Е.П., Скосырева Г.А., Карцева Т.В., Казанина О.Н., Дерягина Л.П.</b> ЦЕНТИЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПОДРОСТКОВ 15–17 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВОСИБИРСКЕ . . .                | 238 |
| <b>Самойлов В.В., Бянкин Р.С., Прохоренко А.М., Цырендоржиев Д.Д.</b> АУТОИММУННЫЙ КОМПОНЕНТ ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА . . . . .                                                              | 240 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Самойлов В.В., Бянкин Р.С., Прохоренко А.М., Цырендоржиев Д.Д.</b><br>СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА<br>НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО<br>ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА . . . . .                                                      | 242 |
| <b>Сарапчина Ю.В., Агеева Е.С.</b> ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ IL-8<br>ПРИ HELICOBACTER PYLORI ИНФЕКЦИИ . . . . .                                                                                                                                                       | 243 |
| <b>Сафронова М.Н., Коваленко А.В., Мизюркина О.А.</b> КЛИНИЧЕСКИЕ<br>АСПЕКТЫ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ<br>ПРОЦЕССОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА. . . . .                                                                                                      | 245 |
| <b>Свистина И.А., Свистин А.М., Брега И.Н.</b> ХАРАКТЕРИСТИКА<br>ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ПОЖИЛЫХ<br>БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ АБСЦЕССАМИ И ФЛЕГМОНАМИ<br>ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ . . . . .                                                               | 246 |
| <b>Свистина И.А., Свистин А.М., Брега И.Н.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА<br>СПЕКТРА ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И В РОТОВОЙ<br>ЖИДКОСТИ ПРИ ОДОНТОГЕННОМ АБСЦЕССЕ И ФЛЕГМОНЕ<br>ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА . . . . .                          | 248 |
| <b>Севостьянова Е.В., Богданкевич Н.В., Маркова Е.Н.</b><br>ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ В РЕАБИЛИТАЦИИ<br>БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ПРИМЕРЕ<br>ДОРСОПАТИИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА<br>В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА . . . . . | 249 |
| <b>Севостьянова Е.В., Богданкевич Н.В., Лушева В.Г.</b> ПРОГРАММА<br>ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ<br>ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ<br>В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ<br>В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ. . . . .                 | 251 |
| <b>Севостьянова Е.В., Кашенцева Т.М.</b> ФИТОТЕРАПИЯ<br>В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ<br>ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ<br>ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. . . . .                                                           | 253 |
| <b>Селякова М.С. Агеева Т.А.</b> ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ<br>НА ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МНОГОСЛОЙНОМ<br>ПЛОСКОМ ЭПИТЕЛИИ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ<br>ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП . . . . .                                                                               | 254 |
| <b>Селяницкая В.Г., Пинхасов Б.Б., Кузьминова О.И.</b> АДИПОКИНЫ<br>ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН. . . . .                                                                                                                                                   | 256 |
| <b>Селяницкая В.Г., Ануфриенко Е.В., Карапетян А.Р.,<br/>Пинхасов Б.Б., Черкасова О.П., Кузьминова О.И., Денисова А.О.</b><br>ОЦЕНКА КОРТИКОСТЕРОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА<br>ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ПРИ ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ<br>2 ТИПА. . . . .                   | 257 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Семенов Д.Е., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г.,Сорокина И.В.,<br/>Бирюкова М.С., Иванова Е.П. ПАТОМОРФОГЕНЕЗ<br/>ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ИНДУЦИРОВАННЫХ<br/>ПОЛИХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ<br/>И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ . . . . .</b> | <b>259</b> |
| <b>Сенчукова С.Р., Пичигина А.К., Молодых О.П., Махина Е.В. СИНДРОМ<br/>ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ<br/>С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ . . . . .</b>                                                                                           | <b>261</b> |
| <b>Сергеева А.С., Бабушкина И.В., Пивоваров Ю.И. ХАРАКТЕР<br/>ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БЕЛКОВ<br/>МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .</b>                                                                                            | <b>262</b> |
| <b>Скарнович М.А., Скарнович М.О., Мазурков О.Ю., Шишкина Л.Н.,<br/>Агафонов А.П. ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ<br/>И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ<br/>ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА А(Н3N2), А(Н1N1), А(Н5N1) И<br/>А(Н7N9) IN VITRO . . . . .</b>      | <b>264</b> |
| <b>Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Тимофеева Е.П., Карцева Т.В.,<br/>Косьянова Т.Г. ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ У ДЕВОЧЕК – ПОДРОСТКОВ. . .</b>                                                                                                                                | <b>265</b> |
| <b>Соболев И.А., Курская О.Г. ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПОВЕРХНОСНЫХ<br/>ГЛИКОПРОТЕИНОВ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА А (Н3N2)<br/>И В, ИЗОЛИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ АЗИАТСКОЙ ЧАСТИ<br/>РФ, 2009–2013 ГГ. . . . .</b>                                                                   | <b>267</b> |
| <b>Старостенко А.А., Медведев В.С ИССЛЕДОВАНИЕ<br/>ФАРМАКОКИНЕТИКИ ОКИСЛЕННЫХ ДЕКСТРАНОВ . . . . .</b>                                                                                                                                                             | <b>268</b> |
| <b>Старостенко А.А., Медведев В.С., Архипов С.А., Троицкий А.В.,<br/>Нещадим Д.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ<br/>ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ<br/>ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА И ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ<br/>КИСЛОТЫ . . . . .</b>                         | <b>270</b> |
| <b>Сухарева Е.В., Калинина Т.С., Ланиаков Д.А., Булыгина В.В.,<br/>Дыгало Н.Н. БЕЛКИ АР-1 КОМПЛЕКСА В ИНДУКЦИИ<br/>ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ МОЗГА<br/>В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ . . . . .</b>                                                               | <b>271</b> |
| <b>Зенкова М.А., Поспелова Т.И., Тарновский Р.В., Тамкович Н.В.,<br/>Березина О.В. MICROARRAY-АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ<br/>АБЕРРАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ . . . . .</b>                                                                                           | <b>272</b> |
| <b>Твердохлеб Н.В., Князев Р.А., Поляков Л.М. ВЛИЯНИЕ<br/>АПОЛИПОПРОТЕИНА А-1 В КОМПЛЕКСЕ С АКТИНОМИЦИНОМ<br/>Д НА БИОСИНТЕЗ ДНК В НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ<br/>КЛЕТКАХ . . . . .</b>                                                                               | <b>274</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Титова К.А., Сергеев Ал.А., Кабанов А.С., Булычев Л.Е.,<br/>Сергеев Ар.А., Галахова Д.О., Замедянская А.С., Шишкина Л.Н.,<br/>Таранов О.С., Агафонов А.П., Сергеев А.Н.</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ<br>МЫШИ SCID В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОГО ЖИВОТНОГО ДЛЯ<br>НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ<br>ПРОТИВООСПЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. . . . . | 275 |
| <i>Томчик А.А., Цырендоржиева М.Д., Шарапов В.И.</i> МАТРИКСНЫЕ<br>МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ИХ ИНГИБИТОРЫ<br>В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННОГО АРТРИТА<br>И АНТИЦИТОКИНОВОЙ КОРРЕКЦИИ . . . . .                                                                                                                                    | 277 |
| <i>Томчик А.А., Цырендоржиева М.Д., Шарапов В.И.</i> СТРУКТУРНО-<br>ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУСТАВОВ КРЫС<br>С КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННЫМ АРТРИТОМ. . . . .                                                                                                                                                                         | 279 |
| <i>Торнунев Ю.В., Колдышева Е.В., Балахнин С.М.</i> ОСОБЕННОСТИ<br>ДИНАМИКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОЖИ<br>У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ. . . . .                                                                                                                                                                 | 280 |
| <i>Трунов А.Н., Маринкин И.О., Поздняков И.М., Шваюк А.П.,<br/>Горбенко О.М., Обухова О.О., Шубина В.И., Трунова Л.А.</i> НАРУШЕНИЯ<br>ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ В МЕХАНИЗМАХ<br>РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ . . . . .                                                                                                                      | 282 |
| <i>Трунов А.Н., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Шваюк А.П.,<br/>Горбенко О.М., Обухова О.О., Трунова Л.А.</i> НАРУШЕНИЯ МЕСТНОЙ<br>ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ<br>У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ ОРГАНОВ<br>РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ . . . . .                                                                      | 283 |
| <i>Трунова Л.А., Маринкин И.О., Макаров К.Ю., Дорофеева Л.В.,<br/>Эмедова Т.А., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Авдиянц Г.А.,<br/>Обухова О.О., Трунов А.Н.</i> АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО<br>ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-<br>ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ<br>СФЕРЫ В СТАДИИ РЕМИССИИ . . . . .                 | 285 |
| <i>Трунченко Н.В., Дорофеева Л.В., Макаров К.Ю.</i> ВОЗМОЖНОСТИ<br>ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО<br>ЭНДОМЕТРИТА У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ . . . . .                                                                                                                                                                          | 287 |
| <i>Трунченко Н.В., Макаров К.Ю.</i> РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО<br>ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ГРЯЗЕЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО<br>ЭНДОМЕТРИТА . . . . .                                                                                                                                                                                             | 288 |
| <i>Тужикова А.А., Воронова И.П., Козырева Т.В.</i> ВЛИЯНИЕ<br>АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ<br>ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ TRP ИОННЫХ КАНАЛОВ<br>В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС ПРИ ТЕМПЕРАТУРНЫХ<br>ВОЗДЕЙСТВИЯХ И АКТИВАЦИИ ИОННОГО КАНАЛА TRPM8. . . . .                                                                           | 290 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Урюмцев Д.Ю., Гришин О.В., Гулятьева В.В., Зинченко М.И.,<br/>Гришин В.Г., Устюжанинова Н.В.</b> НОВЫЕ ПОДХОДЫ<br>В ДИАГНОСТИКЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ . . . . .                                                                                                          | 291 |
| <b>Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А.</b><br>ДИНАМИКА ЛИПОПОЛИСАХАРИДСВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА<br>И ЛАКТАТА В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ . . . . .                                                                                                       | 293 |
| <b>Уткин Е.В., Коваль Е.Ю.</b> ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ<br>КАК ВЕРОЯТНАЯ ПРИЧИНА ФОРМИРОВАНИЯ<br>ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЭНДОМЕТРИЯ . . . . .                                                                                                                                   | 294 |
| <b>Фефелова В.В., Струч С.В., Овчаренко Е.С.,<br/>Ермошкина А.Ю.</b> ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ РАЗЛИЧНЫХ<br>ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ У ПЕРВОКЛАССНИКОВ<br>ПРИ ОБУЧЕНИИ ПО РАЗНЫМ ШКОЛЬНЫМ ПРОГРАММАМ . . . . .                                                                       | 296 |
| <b>Хомяков Ю.Н., Хомякова Т.И., Данилевская М.М., Белишук Н.Н.,<br/>Бурцева Е.И.</b> К ВОПРОСУ О РОЛИ КОИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ<br>ЭПИДЕМИИ ГРИППА . . . . .                                                                                                                          | 298 |
| <b>Хомякова Т.И., Макарова О.В., Хомяков Ю.Н.</b> РОЛЬ ТН-ТИПА<br>ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗВИТИИ ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО<br>ВОСПАЛЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ПОДКОЖНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ<br>МЫШЕЙ БАКТЕРИЕЙ AEROMONAS HYDROPHILA . . . . .                                                               | 299 |
| <b>Хохлова О.И., Калаева Г.Ю., Устьянцева И.М.</b> ОСОБЕННОСТИ<br>КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ<br>НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ<br>ТКАНИ . . . . .                                                                                               | 301 |
| <b>Храмцова Ю.С.</b> РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В РЕГУЛЯЦИИ<br>РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ<br>ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННОСТИ . . . . .                                                                                                                                   | 302 |
| <b>Циванюк М.А., Андриясов А.В., Сосипаторова В.Ю.,<br/>Алтунин Д.А., Чагина С.А., Чвала И.А., Ирза В.Н.</b><br>РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СРЕДИ<br>ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОТРЯДОВ ГУСЕОБРАЗНЫЕ<br>И РЖАНКООБРАЗНЫЕ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ<br>В 2014 ГОДУ . . . . . | 304 |
| <b>Цымпилев В.С., Батурина Г.С., Каткова Л.Е., Солонев Е.И.</b> ВЛИЯНИЕ<br>ПРОБЕНЕЦИДА НА РЕГУЛЯЦИЮ ОБЪЕМА ГЛАВНЫХ КЛЕТОК<br>СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОК ПОЧКИ . . . . .                                                                                                                 | 305 |
| <b>Черданцева Л.А., Потапова О.В., Шаркова Т.В., Беляева Я.Ю.</b><br>ПРОДУКЦИЯ iNOS МАКРОФАГАМИ И ЛИМФОЦИТАМИ<br>В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ<br>HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННОМ ГАСТРИТЕ . . . . .                                                           | 306 |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Черданцева Л.А., Шаркова Т.В., Меньщикова Е.Б.,<br/>Потапова О.В.</b> ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОГО<br>ФЕНОЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА ТС-13 НА ОСОБЕННОСТИ<br>ГРАНУЛЕМОГЕНЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТУБЕРКУЛЁЗНОМ<br>ВОСПАЛЕНИИ . . . . .                         | 308 |
| <b>Черкасова О.П., Селятицкая В.Г.</b> СИНТЕЗ И ПРЕРЕЦЕПТОРНЫЙ<br>МЕТАБОЛИЗМ Кортикостерона в динамике<br>ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННОГО<br>ДИОКСИДОМ КРЕМНИЯ . . . . .                                                               | 309 |
| <b>Черных В.В., Бгатова Н.П., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Ермакова О.В.,<br/>Трунов А.Н.</b> РОЛЬ ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИХ<br>И MORFOFУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ<br>ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ<br>С НОРМАЛИЗОВАННЫМ ДАВЛЕНИЕМ . . . . . | 311 |
| <b>Черных Д.В., Смирнов Е.В., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Обухова О.О.,<br/>Трунов А.Н., Черных В.В.</b> НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ<br>И ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ<br>РЕТИНОПАТИИ. . . . .                                          | 312 |
| <b>Чечушков А.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Троицкий А.В., Шкурупий<br/>В.А.</b> ИНДУКЦИЯ АУТОФАГИИ МОДИФИЦИРОВАННЫМИ<br>ДЕКСТРАНАМИ. . . . .                                                                                                   | 313 |
| <b>Чурин Б.В., Трунова В.А., Зверева В.В., Сидорина А.В.</b> БИОЭЛЕМЕНТЫ<br>В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА<br>ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ ОЖИРЕНИИ У КРЫС . . . . .                                                                                                   | 315 |
| <b>Шаньгина А.А., Федотов Д.М.</b> РЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОЙ<br>СИСТЕМЫ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ОХЛАЖДЕНИИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ<br>ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ<br>ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ. . . . .                                            | 316 |
| <b>Шаршов К.А., Сивай М.В., Глущенко А.В., Курская О.Г., Гуляева М.А.,<br/>Алексеев А.Ю., Шестопалов А.М.</b> РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА<br>ВИРУСА ГРИППА В ПОПУЛЯЦИЯХ ДИКИХ ПТИЦ ЗАПАДНОЙ<br>СИБИРИ (2014) . . . . .                                   | 318 |
| <b>Шаталина О.С.</b> ОБРАЗОВАНИЕ АНТИТЕЛ ПРИ ВВЕДЕНИИ<br>В ОРГАНИЗМ ЧУЖЕРОДНОЙ КРОВИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ<br>ИММУНИТЕТА . . . . .                                                                                                                         | 319 |
| <b>Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Чильчигаев<br/>Р.И.</b> ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ<br>НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК ЛИНИИ НВЛ-100 ПО ФАЗАМ<br>КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ<br>ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ . . . . .   | 321 |
| <b>Шелемба А.А., Лушников Е.Л., Гуляева Л.Ф., Чепурнов А.А.</b> ВЛИЯНИЕ<br>РЕКОМБИНАНТНЫХ ВАРИАНТОВ БЕЛКА VP24 ВИРУСА ЭБОЛА<br>НА ИНДУКЦИЮ ИНТЕРФЕРОНА . . . . .                                                                                    | 322 |

|                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Шелковникова Н.В., Неймарк А.И., Молодых О.П.,<br/>Пичигина А.К.</b> КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ<br>АНАЛИЗ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ СИНДРОМЕ<br>ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ . . . . .        | 324 |
| <b>Шкурунный В.А., Архипов С.А.</b> ФЕНОМЕН МНОГОЯДЕРНОСТИ<br>ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ<br>КАК ПРОЦЕСС ПРИСПОСОБЛЕНИЯ . . . . .                                                        | 326 |
| <b>Щербаков В.И., Волков М.В.</b> УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ХЕМОКИНА<br>CXCL8 ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ . . . . .                                                                                 | 327 |
| <b>Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А.</b> ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ<br>ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ,<br>ОСЛОЖНЕННОЙ ПИЕЛОНЕФРИТОМ . . . . .                                           | 329 |
| <b>Щербаков В.И., Волков М.В.</b> К ВОЗМОЖНОМУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ<br>СИГНАЛОВ ОПАСНОСТИ И ЦИТОКИНОВ ПРИ УГРОЗЕ<br>ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ . . . . .                                                    | 330 |
| <b>Эмедова Т.А., Мишенина С.В.</b> ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА<br>У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ<br>НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ<br>ТРОМБОВАЗИМ®. . . . .                         | 332 |
| <b>Южик Е.И., Мжельская М.М., Гуляева Л.Ф., Лушникова Е.Л.</b><br>МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА КРЫС<br>ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДА ДДТ . . . . .                             | 333 |
| <b>Юрченко К.С., Ковнер А.В., Шишкина Е.Ю.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ<br>ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ КАРЦИНОМЫ КРЕБС-2<br>ПОСЛЕ КУРСА ВИРОТЕРАПИИ ВИРУСОМ БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА . . . . .                             | 335 |
| <b>Яковлева А.Ю., Лапий Г.А., Неймарк А.И.</b> КЛИНИКО-<br>МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ<br>МОЧИ У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ . . . . .                                | 336 |
| <b>Яковлева Т.В.</b> ВЛИЯНИЕ ЭСТРАДИОЛА НА УРОВЕНЬ мРНК GLUT4<br>В ЖИРОВОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНЯХ У МЫШЕЙ C57BL/6J- <i>A</i> <sup>y</sup> . . . . .                                                   | 338 |
| <b>Ящук А.В., Ежов С.Н., Гвозденко Т.А.</b> ДОЛГОВРЕМЕННАЯ<br>РЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ<br>КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ<br>ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ. . . . . | 340 |
| Указатель . . . . .                                                                                                                                                                              | 342 |

## МАТЕРИАЛЫ

Седьмой Всероссийской  
научно-практической конференции  
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ  
ПРОЦЕССОВ

Молодежного симпозиума  
МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ И МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ  
КОМПЕНСАЦИИ И ПРИСПОСОБЛЕНИЯ

21 – 22 апреля 2015 года

Подписано в печать 19.03.2015.

Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.  
Уч.-изд. л. 16,21. Усл.-печ. л. 19,76. Заказ 1814. Тираж 100..

Отпечатано в типографии ИП Пермяков С.А.  
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.