

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

I Всероссийская научная студенческая  
конференция с международным участием

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ:  
ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

г. Томск  
10-11 ноября 2011 года

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ**

Под редакцией  
проф., д-ра мед. наук С.И. Карася

Томск  
Сибирский государственный медицинский университет  
2011

УДК 61:57  
ББК Р+Е  
М 422

**Медико-биологические науки: достижения и перспективы**  
М 422 (г. Томск, 10-11 ноября 2011 г.): сборник материалов I Всероссийской научной студенческой конференции / под ред. С.И. Карася. – Томск: СибГМУ, 2011. – 136 с.

В сборнике материалов I Всероссийской научной студенческой конференции «Медико-биологические науки: достижения и перспективы» представлены результаты научных исследований студентов по широкому кругу актуальных проблем медико-биологических наук.

УДК 61:57  
ББК Р+Е

**Редакционная коллегия:**

д-р мед. наук, профессор Г.А. Суханова  
д-р мед. наук, профессор Д.И. Кузьменко  
канд. мед. наук, доцент О.Е. Акбашева

**Под редакцией**

проф., д-ра мед. наук **С.И. Карася**

**Организационный комитет:**

**Председатель:**

*Карась Сергей Иосифович* д-р мед. наук, профессор, декан медико-биологического факультета СибГМУ

**Сопредседатели:**

*Серебров Владимир Юрьевич* д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии и молекулярной биологии СибГМУ;

*Наследникова Ирина Олеговна* д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ;

*Акбашева Ольга Евгеньевна* канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ;

*Мильто Иван Васильевич* канд. биол. наук, ассистент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ.

**Члены организационного комитета:**

*Фаттахов Николай Сергеевич* заместитель председателя Совета СНО им. Н.И. Пирогова СибГМУ;

*Ермаков Евгений Александрович* член Совета СНО им. Н.И. Пирогова СибГМУ.

© Сибирский государственный медицинский университет, 2011

Считается аксиомой,  
что наука всегда будет идти вперед,  
и это движение невозможно повернуть вспять  
или серьезно затормозить.

*Линн Уайт*

Современные медико-биологические науки шагнули далеко вперед, уровень развития техники в современном мире очень высок. Возникла потребность в специалистах, способных квалифицированно проводить мониторинг состояния здоровья населения, эффективно вести разработку новой аппаратуры и новых методов лечения, внедрять в здравоохранение и медицинскую промышленность новые методы исследования, основанные на компьютерных и высоких технологиях.

С целью подготовки специалистов данного профиля в 1975 году в Томском медицинском институте был открыт медико-биологический факультет. Такие, по сути уникальные, специалисты широко востребованы в ведущих научно-исследовательских центрах в нашей стране и за рубежом.

Дата проведения I Всероссийской научной студенческой конференции «Медико-биологические науки: достижения и перспективы» выбрана неслучайно: 10 ноября во всем мире официально отмечают Всемирный день молодежи и Всемирный день науки. У молодежи сегодня есть все необходимые возможности и ресурсы не только чтобы получить хорошее образование, но и формировать навыки ведения научно-исследовательской работы, научной дискуссии, развивать организаторские способности. Мы глубоко убеждены, что работа данной конференции будет способствовать укреплению этих качеств у студентов, принимающих в ней участие.

**Желаем вам хорошей работы, творческих успехов и надеемся, что у вас будет очень интересное общение в стенах Сибирского государственного медицинского университета!**

**С уважением,  
Организационный комитет**

# ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

А.Г. Асланова, Е.А. Гелиева, А.С. Косторев

*Научный руководитель: канд. биол. наук Г.А. Фролова*  
Донецкий национальный университет, г. Донецк, Украина

**Введение.** Влияние алкоголя на организм человека, его жизнедеятельность и функции, проявляется в трех различных направлениях. Во-первых, алкоголь специфически влияет на определенные системы и структуры мозга, вызывая развитие синдрома зависимости. Именно этот синдром является ведущим, стержневым в клинической картине наркологических заболеваний [1]. Во-вторых, алкоголь обладает токсическим воздействием практически на все внутренние органы и системы организма. Следует подчеркнуть, что токсическое поражение различных органов не связано напрямую с проявлениями синдрома зависимости [2]. Временная нетрудоспособность, инвалидизация и смертность больных алкоголизмом (в том числе ранняя) чаще всего обусловлены именно последствиями и осложнениями токсических эффектов этанола. Наконец, в-третьих, сегодня уже представляется несомненным влияние алкоголизма родителей на потомство. Многочисленными медико-генетическими исследованиями доказано, что у детей, родившихся от больных алкоголизмом, существенно повышен риск развития этого заболевания. Кроме того, у большинства из них выступают те или иные характерологические и поведенческие расстройства: повышенная возбудимость, агрессивность, склонность к риску, развитию депрессивных состояний и т. д [2, 3]. Потребление алкоголя матерью в период беременности может привести к развитию алкогольного синдрома плода, что проявляется изменением структуры костей черепа, расстройствами поведения, слабоумием.

Общеизвестным является тот факт, что женские половые стероиды выступают в качестве нейромодуляторов многих нейромедиаторов в ЦНС [4]. Однако, некоторые их свойства, связанные с таким эффектом, до конца не выяснены.

**Целью** представленного фрагмента комплексной работы является оценка влияния женского полового стероида прогестерона на показатели психоэмоционального состояния белых крыс на фоне хронической алкоголизации.

**Материал и методы.** Эксперимент был выполнен на 20 беспородных белых крысах-самцах массой  $180 \pm 15$  г., которые были случайным образом разделены на 2 равные группы. Первая служила условным контролем: на ней исследовалось влияние хронической алкоголизации (2 мл/кг 10%-го раствора этилового спирта в расчете, 14 дней, в/бр, [3]) на некоторые психоэмоциональные показатели (депрессивность, тревожность и поведенческую активность). Вторая (опытная) группа вместе с этанолом

(в той же дозе, что и первая) получала подкожные инъекции прогестерона (масляный раствор, 1 мг/кг, [2]). Показатель депрессивности определяли в условиях стандартного теста Порсолта, уровень тревожности – в приподнятом крестообразном лабиринте, поведенческую активность – в продырявленном поле [4, 5]. Первичные экспериментальные данные обрабатывались с помощью общепринятых методов математической статистики с помощью пакета программ STATISTIKA 6.0 и Excel.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе полученных результатов, установлено, что в группе животных, получавших вместе с инъекциями этанола прогестерон, доли активного, пассивного плавания и иммобилизации достоверно не отличались от исходных показателей, в то время как крысы подгруппы условного контроля выявили значительное увеличение (в 1,9 раза,  $p_u < 0,01$ ) доли иммобилизации и уменьшения в 1,5 раза ( $p_u < 0,05$ ) времени активного плавания. Показатели пассивного плавания не отличались от исходных в обеих подгруппах. В то же время, у самцов условного контроля выявлено снижение суммарного количества периодов активного плавания ( $p_u < 0,05$ ), в то время как у крыс, получавших прогестерон, этот показатель достоверно не отличался от показателей контрольного тестирования.

Относительно показателя тревожности выявлено, что алкоголизация достоверно не изменила выраженность данного показателя в обеих подгруппах животных. Однако, ряд дополнительных показателей, фиксируемых в приподнятом крестообразном лабиринте свидетельствует о том, что одновременное введение этанола с прогестероном привело к снижению проявлений двигательной активности в условиях данного теста: значительно (в 3 раза,  $p_u < 0,05$ ) сократилось количество вертикальных стоек на открытых рукавах, в то время как на фоне введения этанола данный показатель возрос в 2,4 раза,  $p_u < 0,05$ . Кроме того, в подгруппе животных, получавших только этанол, достоверно возросло количество повторных выходов на открытое пространство лабиринта, в то время как в подгруппе опытных крыс (этанол + прогестерон), численное значение данного показателя не отличалось от контрольного.

Интересным оказался тот факт, что уровни двигательной (количество пересеченных квадратов) и исследовательской (суммарное количество заглядываний в отверстия-норки и вертикальных стоек) активностей в продырявленном поле у крыс обеих подгрупп достоверно не отличались от контрольных значений. Однако, обращает на себя тот факт, что степень выраженности грумингового поведения у крыс, получавших гормон вместе с этанолом, сократилась в 2,7 раза ( $p_u < 0,05$ ), в то время как у животных, получавших только инъекции этанола наблюдалось значительное увеличение частоты актов груминга (в 3,5 раза,  $p_u < 0,05$ ).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что женский половой стероид прогестерон обладает некоторым антидепрессивным эффектом

в отношении алкоголизованных крыс, не влияет на проявления тревожности и поведенческой активности.

Список литературы:

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. //Руководство по наркологии. – 2002. – № 1. – С. 33-41.
2. Белова Е. И. Основы нейрофармакологии: Учеб. пособие для студентов вузов. – М.: Аспект Пресс, 2006. – 176 с.
3. Дробленков А.В., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Структурные изменения в мезокортиколимбической дофаминергической системе мозга при длительной алкоголизации крыс // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008 . – Т.8 . – С. 2362-2363.
4. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение: актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / А.В. Калуев. – К.: CSF, 1998. – 98 с.
5. Abel E.L. Behavioral effects of isatin on open field activity and immobility in the forced swim test in rats / E.L. Abel // Physiol.Behav. – 1995. – № 57. – P. 611-613.

## **ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА ГОРМОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ КРЫС В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ**

**И.В. Барбашов, Е.В. Белобородова, А.В. Гусев, Е.Д. Макаров,  
Н.В. Самсонова**

*Научные руководители: д-р мед. наук, проф. А.В. Ефремов,  
д-р мед. наук, проф. И.Д. Сафронов*

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

**Введение.** Согласно современным представлениям, нейроэндокринная система осуществляет регуляцию, координацию и интеграцию всех морфофункциональных систем организма и ответственна за сохранение гомеостаза, обеспечение адаптации и реактивности организма. Изменения метаболизма в ответ на действие экстремальных факторов различной этиологии обусловлены первичными нейроэндокринными реакциями. В условиях влияния на организм высокой внешней температуры усиливается функция надпочечников и наряду с этим мобилируются различные механизмы по снижению активности выделяемых гормонов. Таким образом, целью настоящего исследования явилось.

**Цель.** Изучение динамики изменений параметров оси «кортикостерон-инсулин» с помощью показателя – индекса гормональной адаптации в остром периоде после общей гипертермии.

**Материал и методы.** Исследования проводились на крысах-самцах линии Wistar. Экспериментальных животных разделили на группы в зависимости от сроков гипертермического периода.

1 группа- контроль, 2 группа – 5 часов с момента перегревания , 3 группа – 1-е сутки с момента перегревания, 4 группа – 3-е суток с момента перегревания. Разогревание животных производилось в полном

соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» в водной среде при температуре теплоносителя 45°C, до достижения ректальной температуры 43,5°C. Уровни кортикостерона и инсулина определяли методом радиоиммунного анализа с помощью наборов «Immunotech» на установке «Гамма-12». Индекс гормональной адаптации выражается в условные единицах (усл. ед.). Уровень индекса гормональной адаптации в плазме крови и лимфе у контрольной группы животных принимался за 100%, что соответствовало 30,3 и 38,9 усл. ед. В ходе течения постгипертермического периода выделили две фазы: «катаболическую» (острый период после ОГ – с первых часов до 3-х суток) и «анаболическую» (восстановительный период – с 7-х по 21-е сутки).

**Результаты и обсуждение.** Индекс гормональной адаптации отражает соотношение концентраций кортикостерона и инсулина в различных средах организма и характеризует баланс между катаболическими и анаболическими процессами в организме при стрессовых воздействиях в различные сроки постгипертермического периода, что позволяло судить о выраженности проявления катаболизма и развитии эндотоксикоза. В контрольной группе уровень кортикостерона в плазме крови составил 29.9 мкг%. Через 5 часов после общей гипертермии данный показатель был выше контрольных значений в 4 раза. На первые сутки после перегревания данный показатель был недостоверно выше значений чем в первой группе. На 3-и сутки от начала эксперимента данный показатель превысил контроль в 3.4 раза. В контрольной группе уровень кортикостерона в лимфе составил 27.8 мкг%. Через 5 часов после воздействия общей гипертермии данный показатель был выше контрольных значений в 3.5 раза, в последующие сутки эксперимента данный показатель не отличался от контрольных значений.

Гиперкортикостеронемия в остром периоде после ОГ отражает масштабность метаболических нарушений, при которых нейроэндокринная система функционирует на пределе своих адаптационных возможностей. Высокое содержание кортикостерона в плазме крови в остром периоде после ОГ обеспечивает его высокий уровень в лимфатическом русле. Достоверное повышение значения гормона в лимфе в первые часы после перегревания можно объяснить активацией стресс-реализующей системы с целью обеспечения наиболее «жизненно важных» органов и систем глюкозой в результате активации глюконеогенеза. Концентрация основного антагониста кортикостерона – анаболического гормона инсулина в плазме крови и лимфе у крыс возрастала на протяжении всего острого постгипертермического периода и достигала своего максимума на 3-и сутки. Полученные данные не согласуются с классической картиной стресс-индуцированных эндокринно-метаболических изменений в организме, когда значительное повышение

кортикостерона происходит на фоне гипоинсулинемии у крыс при экстремальных воздействиях (термический ожог и резаные раны). Тем не менее, этот факт подлежит объяснению: в «стадии тревоги» стресса любой этиологии происходит активация симпатико-адреналовой системы и выброс в кровь большого количества катехоламинов, что ведет к стимуляции гликогенолиза в печени и развитию гипергликемии. Гипергликемия через активацию глюкорецепторов  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, стимулирует синтез и секрецию инсулина, что приводит к развитию транзиторной или перманентно существующей гиперинсулинемии. Показатель индекса гормональной адаптации в плазме крови у крыс контрольной группы составил 30,32 усл.ед. Анализ динамики данного индекса показал значительное повышение показателя на всем протяжении острого периода после общей гипертермии. Уровень индекса гормональной адаптации в плазме крови в первые часы после общей гипертермии достоверно возрос – в 3 раза. В последующие сроки постгипертермического периода происходило постепенное снижение значений показателя, но его уровень оставался по-прежнему повышенным.

Показатель индекса гормональной адаптации в лимфе в контрольной группе составил 38,99 усл.ед.

**Выводы.** Анализ динамики данного индекса показал значительное повышение показателя на всем протяжении острого периода после общей гипертермии. Реакция лимфатической системы после общей гипертермии концептуально соответствовала понятию «лимфатического ресетинга», т. е. системной перестройки структурно-функциональных параметров на качественно новом уровне жизнеобеспечения, при котором компоненты лимфатической системы принимают на себя дополнительные функции, ранее им несвойственные либо не востребуемые. Результаты исследований свидетельствуют, с одной стороны, о нарушении соотношения кортикостерона и инсулина в остром периоде после общей гипертермии, что свидетельствует об активации стресс-реализующих систем и возможности развития катаболических процессов в раннем постгипертермическом периоде, с другой стороны повышение уровня инсулина свидетельствует о запуске при общей гипертермии анаболических процессов, конечной целью которых является восстановление нарушенного гомеостаза.

Список литературы:

1. Ефремов А.В. Патент 2165105 Российская Федерация. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных / Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Пахомов Е.А., Ибрагимов Р.Ш., Шорина Г.Н.; опублик. 2001б, Бюл. №10.
2. Изатулин В.Г. Пролактин в механизмах формирования воспалительно-респираторных процессов при экстремальных воздействиях: автореф. дис.... д-ра мед. наук / Изатулин В.Г. – Иркутск, 2000. – 40 с.

3. Метляева Н.А. Клинико-электрокардиографическая оценка состояния сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Метляева Н.А., Надежина Н.М. // Мед. радиология и радиационная безопасность. –1991. – №6. – С. 25-27.
4. Начаров Ю.В. Регуляция метаболизма у стресс-чувствительных крыс в условиях травматического стресса: дис.... д-ра мед. наук / Начаров Ю.В. – Новосибирск, 2000. – 254 с.
5. Робу А.И. Кориколиберин и артериальная гипертензия / Робу А.И. // Патофизиологический анализ факторов риска артериальной гипертензии и атеросклероза. – Новосибирск, 1992. – С. 108-109.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Е.В. Белобородова, А.А. Валентик, Н.В. Самсонова**

*Научные руководители: д-р мед. наук, проф. М.Г. Пустоветова,  
д-р мед. наук, проф. Е.Н. Самсонова*

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

**Введение.** Артериальная гипертензия и ее осложнения занимают первое место, как по распространенности, так и по причинам смертности среди трудоспособного населения. Сегодня АГ рассматривается, как комплекс измененных нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимодействие между которыми приводит не только к поддержанию повышенных цифр артериального давления, но и к патологическому изменению органов-мишеней, что во многом предопределяет качество и длительность жизни пациента с АГ. Так, одними из главных органов-мишеней являются сосуды и сердце. Изменения, происходящие в сосудистой стенке, обусловлены воздействием различных медиаторов и БАВ на рецепторный аппарат сосуда и непосредственно на эндотелий. По современным представлениям, главная роль в нарушении функционирования сосудистого аппарата при формировании АГ и ее динамике, а также развитии морфологических изменений в стенке сосудов принадлежит эндотелию.

**Цель.** Оценка состояния комплекса интима-медиа Общих Сонных Артерий у больных Артериальной гипертензии различной степени.

**Материал и методы.** Обследовано 84 пациента, страдающих АГ 1 и 2 степени. Средний возраст пациентов составил 49,5 лет. Среди обследованных больных 46% составили женщины в возрасте от 40 до 45 лет и 34% – мужчины в возрасте от 41 до 45 лет. Длительность заболевания среди больных в среднем составила 4,5 года. У обследованных женщин АГ продолжалась в течение 4,27 лет, у мужчин – 4,75 лет. Группу контроля составляли 20 лиц этой же возрастной группы, признанных прак-

тически здоровыми, с показателями АД в пределах нормы. Диагностика АГ проводилась в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике АГ от 2004 г.

Для определения величины комплекса интима-медиа сонной артерии проводили ультразвуковое исследование в В-режиме ОСА по общепринятой методике, предложенной P.Pignolli (1986 г.).

**Результаты и обсуждение.** Ультразвуковая оценка комплекса ИМ ОСА у группы контроля показала, что толщина интимомедиального слоя колеблется от 0,75 до 0,95 мм и в среднем составляет 0,84 мм. Анализ полученных результатов показал, что у больных АГ 1-й степени среднее значение КИМ ОСА превышает показатели контрольной группы на 42,8%. В группе больных с АГ 2-й степени значения КИМ ОСА превышали значение группы контроля на 86%.

**Выводы.** Таким образом, у больных АГ отмечается достоверно значимое увеличение комплекса интима-медиа ОСА. Важное место занимает проблема нарушения функции эндотелия сосудов при ИБС, атеросклерозе, инфаркте миокарда, гиперхолестеринемии и АГ. Одним из основных патогенетических звеньев АГ является дисфункция эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими поддержание нормального сосудистого тонуса. Далее дисфункция эндотелия ведет к увеличению тонуса гладких мышц сосудов и запуску процессов сосудистого ремоделирования, одним из проявлений которого является утолщение интима-медии сосуда и соответствующее уменьшение диаметра просвета с повышением периферического сосудистого сопротивления. А повышение сосудистого сопротивления – это один из ключевых факторов становления прогрессирования АД. Таким образом, замыкается порочный круг, когда оба патологических процесса стимулируют один другой.

Другой вариант изменения толщины КИМ. В интимае за счет агрегатов или комплексов, содержащих липопротеиды, активизируется фагоцитоз, в результате чего ослабляются межклеточные связи, а липопротеиды проникают в клетку, минуя регулируемый путь захвата, что вызывает их куммулирование в клетках, а это в свою очередь ведет к дальнейшему накоплению внутриклеточных липидов, стимуляции пролиферации, а также синтеза и секреции внеклеточного матрикса. Эта ситуация характерна для ранних атеросклеротических изменений в интимае. Также в условиях гиперхолестеринемии, а именно при избытке ЛПНП и ЛПОНП они накапливаются вначале в лизосомах макрофагов, позже они занимают всю цитоплазму и формируют пенные тела. Нарушение целостности лизосом приводит к аутолизу, гибели макрофагов путем некроза и формированию асептического очага воспаления. Реализуя принципы гуморальной регуляции, окружающие клетки рыхлой соединительной ткани вырабатывают комплекс клеточных регуляторов (ИЛ-6).

На основании изложенного можно полагать, что фагоцитоз макрофагами ЛПНП приводит к гибели и формированию локального воспаления в рыхлой соединительной ткани, в частности, интиме сосудов. Формирование местного очага воспаления гуморальным путем запускает воспалительный процесс на уровне организма, тем самым, предопределяя развитие осложнений АГ и, в первую очередь, атеросклероза сосудов.

В конечном итоге при исследовании толщины слоя КИМ и на основании данных исследований, также можно говорить и о взаимосвязи этого показателя с риском развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений, особенно отчетливой при АГ.

Список литературы:

1. Харченко В.И. Основные направления снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России / В.И.Харченко, Е.В. Куперберг, И.М.Осипов // Проблемы социальной гигиены и история медицины – 1996. – №3. – С. 3-7
2. Барт Б.Я. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях/ Б.Я. Барт, Г.М. Бороненков, В.Ф. Беневская //Рос. кардиол. журн. -2001. – №5. – С.69-70
3. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В. А. Нагорнев, А. Н. Восканьянц // Вестник РАМН. – 2006. – № 9/10. – С. 66-74.
4. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы / В.Н. Титов // Терапевтический архив. – 2001. – № 12. – С.78-82.
5. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. / Л.Т.Малая, А.Н.Корж, Л.Б. Балковая. – Харьков: «Торсинг», 2000. – С. 10-20.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX*, *PROC*, *F VII* НА ДОЗУ ВАРФАРИНА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА РОССИИ**

**Л.А. Белозерцева, Е.Н. Воронина, Н.А. Кох, Г.И. Лифшиц,  
М.Л. Филипенко**

*Научный руководитель: канд. биол. наук Е.Н. Воронина*  
Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

**Введение.** Варфарин – клинически эффективный, широко применяемый оральный антикоагулянт для лечения и предотвращения тромбозов различной этиологии. Молекулярной мишенью варфарина является фермент – витамин К-эпоксидредуктаза (*VKOR*). Роль этого фермента в каскаде свертывания крови – восстановление окисленного витамина К, необходимого для карбоксилирования четырех факторов свертывания (II, VII, IX и X). Варфарин ингибирует восстановление витамина К и тем самым блокирует каскад свертывания крови. Этот препарат имеет узкий

терапевтический индекс и широкую межиндивидуальную изменчивость в дозах препарата для достижения целевого лечебного эффекта [1].

Большое количество исследований направлено на определение вклада различных факторов, опосредующих реакцию пациентов при приеме варфарина. На сегодняшний день описано несколько генетических маркеров, ассоциированных с вариабельностью дозы варфарина, среди которых наибольший вклад (20-30%) вносят полиморфные варианты гена *VKORC1*. На дозу варфарина также влияет активность его метаболизма ферментом *CYP2C9* (до 15% изменчивости). Несколько полиморфных вариантов гена *CYP2C9* идентифицированы как уменьшающие активность фермента, что приводит к увеличению концентрации варфарина в плазме крови и развитию геморрагий различной степени тяжести. Помимо этих двух генов рассматриваются и другие гены, кодирующие белки, участвующие в реализации действия варфарина – *GGCX* (гамма-глутимил карбоксилаза), *PROC* (белок C), *FVII* (VIIй фактор свертывания крови), *CYP4F2* (цитохром 4F2). В различных исследованиях было показано, что 2-3% изменчивости в дозе может объясняться наличием полиморфных замен в гене *GGCX*, 7-9% - в гене *PROC*, 4% - в гене *CYP4F2*, 1% - в гене *FVII* [1,2,3]. Среди негенетических предикторов значимый вклад в межиндивидуальную изменчивость дозы был показан для возраста - около 7-9%, пола - до 2% и массы тела – примерно 6% [1,4]. Изученные частоты встречаемости этих вариантов, а также степень их влияния на индивидуальную дозу варфарина среди представителей различных рас и популяций существенно различаются. Таким образом, большой интерес для применения варфарина в лечебной практике представляет исследование факторов, влияющих на индивидуальную дозу варфарина для регионов и популяций России.

**Цель работы.** Целью нашей работы было исследование влияния полиморфных вариантов генов *VKORC1* (1173 C>T, rs9934438), *CYP2C9* (\*2, \*3), *GGCX* (12970 C>G, rs11676382), *PROC* (2583 A>T, rs1799810), *FVII* (10976 G>A, rs6046), *CYP4F2* (23454 G>A (V433M), rs2108622) и негенетических параметров на вариабельность дозы варфарина среди жителей Западно-Сибирского региона России.

**Материал и методы.** В группу пациентов, принимающих варфарин (95 человек), вошли больные, проходившие лечение в Центре Новых Медицинских Технологий в г. Новосибирске. У всех пациентов на протяжении периода лечения измерялось международное нормализованное отношение. В группе из 95 человек было 36% женщин, 64% мужчин; возраст больных составлял от 16 до 76 лет, в среднем – 52,9 лет. Подбор дозы для достижения целевых значений МНО осуществлялся эмпирическим путем.

ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз

белков протеиназой K, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом.

Определение генотипов полиморфных локусов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows, v.8 (StatSoft, Inc.). Тест на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>)

**Результаты и обсуждение.** Полученные в нашей выборке частоты аллелей соответствовали распределению Харди-Вайнберга. Доза варфарина значительно различалась среди носителей разных генотипов по полиморфным вариантам генов *VKORC1* (1173 C>T) и *CYP2C9* (аллель \*3 – 42614 A>C) ( $p=0,0000$  и  $p=0,018$  соответственно). Для носителей генотипа C/C полиморфного локуса 1173 C>T гена *VKORC1* (N=41) средняя доза составляла 6,25 мг/день, C/T (N=44) - 5,0 мг/день, T/T (N=8) - 2,81 мг/день. Для носителей генотипа A/A полиморфного локуса 42614 A>C (\*3) гена *CYP2C9* (N=86) – 5,0 мг/день, A/C – 3,1 мг/день. Для этих полиморфных вариантов проводился линейный регрессионный анализ, где зависимым признаком выступала доза варфарина, а предиктором – генотип. Полученные в результате анализа коэффициенты детерминации говорили о том, что полиморфный вариант 1173 C>T гена *VKORC1* объясняет 19,51% межиндивидуальной изменчивости в дозе препарата; а аллель\*3 гена *CYP2C9* – 3,6% ( $p=0,000006$  и  $0,036276$  соответственно). Для остальных исследуемых полиморфных вариантов не было выявлено значимых ассоциаций с дозой варфарина (*CYP2C9*\*2 ( $p=0,5204$ ), *GGCX* 12970 C>G ( $p=0,2919$ ), *PROC* 2583 A>T ( $p=0,6613$ ), *FVII* 10976 G>A ( $p=0,4724$ ), *CYP4F2* 23454 G>A ( $p=0,0697$ ))

Затем в различные множественные регрессионные модели для оценки совместного влияния признаков поочередно включали значимые генетические предикторы, а также возраст и пол пациентов. По отдельности возраст и пол не достигали статистической значимости в качестве предикторов дозы, но при добавлении данных о поле в модель с *VKORC1* 1173 C>T, *CYP2C9*\*3 наблюдалось наибольшее значение коэффициента детерминации - 19,58 % при  $p$ -value модели  $<0,00005$ .

#### **Выводы.**

1. Среди исследованных полиморфных вариантов генов в нашей выборке значимое влияние на дозу варфарина имели *VKORC1* 1173 C>T и *CYP2C9*\*3.
2. Одномерный регрессионный анализ показал, что *VKORC1* 1173 C>T вносит 19,51%, а *CYP2C9*\*3 - 3,6% изменчивости в дозе вар-

фарина в нашей выборке. Полученная множественная регрессионная модель, включающая в себя *VKORC1* 1173 C>T, *CYP2C9*\*3 и данные о поле пациентов, объясняла 19,58% изменчивости в дозе варфарина.

Список литературы:

1. Mia Wadelius, Leslie Y. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism.// *Hum Genet* (2007); Vol. 121, pp. 23–34.
2. Cen HJ, Zeng WT. *CYP4F2* rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement.// *Br J Clin Pharmacol.* (2010) Aug; 70(2), pp. 234-40.
3. Aquilante CL, Langaee TY. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements.// *Clin Pharmacol Ther.* (2006) Apr; 79(4), pp. 291-302.
4. Mia Wadelius, Ly Chen et al. Common *VKORC1* and *GGCX* polymorphisms associated with warfarin dose. // *The Pharmacogenomics Journal* (2005); Vol. 5, pp. 262–270.

## СПЕКТР МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ А.С. Бойко

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. С.А. Иванова*  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений [1]. Лечение складывается из ряда мер и методов, направленных на социальную адаптацию больного. Одним из компонентов реабилитации является биологическая терапия – медикаментозная коррекция психотических расстройств. Основной группой средств, применяемых для лечения шизофрении, являются антипсихотики (нейролептики). Препараты обладают широким спектром побочных эффектов, включая практически весь спектр экстрапирамидных расстройств. В случае длительного применения препаратов (более 3 месяцев) возможно возникновение длительной, поздней или тардивной дискинезии (ТД). Для ТД характерны следующие особенности: симптомы дискинезии становятся заметными после снижения дозы нейролептиков или их отмены, проявления двигательных нарушений уменьшаются при возобновлении лечения нейролептиками или повышении их дозы [5].

При ряде заболеваний наблюдается эндогенная интоксикация организма. Эндогенная интоксикация – это патофизиологический процесс, который характеризуется образованием и накоплением различных соединений и метаболитов в избыточных концентрациях или формах, не свойственных нормальному метаболизму [3]. Ранее была высказана ги-

потеза, что эндогенная интоксикация является интегральным компонентом патогенеза психических расстройств [4].

**Цель работы.** Исследование степени эндогенной интоксикации у больных шизофренией с поздней дискинезией на фоне длительного применения нейролептиков.

**Материал и методы.** Было проведено комплексное клиничко-биологическое обследование 111 больных шизофренией, находящихся на лечении в психиатрическом стационаре и длительно получающих нейролептическую терапию. Больные были разделены на две группы: с тардивной дискинезией (45 пациентов) и без побочных эффектов антипсихотической терапии (66 пациентов). В качестве контрольной группы для лабораторных исследований было обследовано 20 психически и соматически здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту.

Оценку параметров эндогенной интоксикации в сыворотке крови у обследуемых лиц проводили по спектру молекул средней массы (МСМ) с помощью скрининг-метода [2].

Можно выделить три фракции МСМ:

1) нуклеарная фракция определяется при длине волны 230 нм, представлена белками-гистонами и продуктами разрушения ДНК;

2) токсическая фракция определяется при длине волны 254 нм, состоит из гидрофобных токсинов, обладающих высоким сродством к биологическим структурам, содержит продукты неполного распада белков;

3) ароматическая фракция определяется при длине волны 280 нм, состоит из ароматических аминокислот.

Результаты представляются в условных единицах (экстинкции) с вычислением индекса ароматичности (ИА) и нуклеарно-пептидного индекса (НПИ).

$\text{НПИ} = E_{230}/E_{254}$  – отношение фракции, связанной с нуклеиновыми кислотами, к фракции, содержащей белки, обладающие токсическим эффектом.

$\text{ИА} = E_{280}/E_{254}$  – отношение фракции, содержащей ароматические аминокислоты, нетоксические, к фракции, состоящей из продуктов неполного распада белков, обладающих токсическим эффектом.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования было обнаружено достоверное увеличение токсической фракции и снижение индекса ароматичности как у больных с поздней дискинезией ( $E_{254}=0,3227\pm 0,046$  усл.ед.,  $\text{ИА}=0,905\pm 0,150$  усл.ед.;  $p<0,01$ ), так и больных шизофренией без побочных эффектов ( $E_{254}=0,3201\pm 0,054$  усл.ед.,  $\text{ИА}=0,9124\pm 0,130$  усл.ед.,  $p<0,01$ ) по сравнению с группой контроля ( $E_{254}=0,2678\pm 0,079$  усл.ед.,  $\text{ИА}=1,3197\pm 0,597$  усл.ед.).

Отличительной особенностью пациентов с двигательными расстройствами является достоверное повышение нуклеарной фракции ( $E_{230}=0,1179\pm 0,023$  усл.ед.;  $p<0,01$ ) по сравнению с группой контроля

(E230=0,0981±0,038 усл.ед.). Изменение спектра средних молекул в сторону нуклеарной фракции связано с увеличением в крови остатков нуклеиновых кислот, что может быть следствием усиления апоптоза клеток крови при шизофрении.

А также наблюдается достоверное ( $p<0,01$ ) изменение индекса ароматичности у больных с психическими расстройствами как с тардивной дискинезией (ИА=0,9050±0,150 усл.ед.), так и без побочных расстройств (ИА=0,9124±0,130 усл.ед.), по сравнению со здоровыми лицами (ИА=1,3197±0,597 усл.ед.).

При сравнении групп между собой наблюдается тенденция к повышению нуклеарной фракции у больных с дискинезией по сравнению с пациентами без побочных эффектов.

Повышение концентрации МСМ в сыворотке крови больных параноидной шизофренией может указывать на усиление выраженности эндотоксикоза как неспецифического компонента эндогенной интоксикации при психических расстройствах. Средние молекулы проявляют своё токсическое действие в значительно более низких концентрациях, чем мочевины, мочевая кислота, ароматические амины и др. Следует иметь в виду, что МСМ в плазме крови отражают процессы катаболизма, а при патологических состояниях – процессы деструкции, которые имеют место в клетках организма.

#### **Выводы.**

1. Выявлено увеличение токсической фракции у больных шизофренией на фоне длительной нейролептической терапии по сравнению со здоровыми лицами.
2. У больных шизофренией на фоне развития побочных длительных расстройств отмечается достоверное повышение нуклеарной фракции по сравнению с группой контроля.

#### Список литературы:

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М., «Медицина», 1988.
2. Парфенова Г. А., Чернядьева И. Ф. Средние молекулы как маркеры эндогенной интоксикации. // Врач. дело. – 1997. – №4. – С. 73.
3. Клинико-диагностическое значение молекул средней массы у больных психическими и неврологическими расстройствами: Пособие для врачей / С.А. Иванова, В.М. Алифирова, В.Ф. Лебедева и др. – Томск, 2010. – С. 32.
4. Узбеков М.Г. Эндотоксикоз как интегральный компонент патогенеза психических расстройств. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – №1 – С. 26-30.
5. Fahn, W.E. Tardive dyskinesia and other drug – induced movement disorders. Tardive dyskinesia. Research and Treatment [text] / W. E. Fahn. – New York : Ed. W. Fahr, 1980. – P. 548.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕРАВНОВЕСНОЙ ПЛАЗМЫ С ЦЕЛЬЮ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНАХ

**П.С. Бушланов, М.Ю. Санников, О.И. Денеко\***

*Научный руководитель: канд. мед. наук, науч. сотр. ЦНИЛ СибГМУ Е.В. Семичев*  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

\*Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

**Введение.** С особой остротой проблема гемостаза стоит в хирургии печени, что связано с анатомо-топографическими, физиологическими особенностями этого органа, с возросшей частотой повреждений и увеличением количества оперативных вмешательств [2]. При ранениях и закрытых травмах живота повреждения печени встречаются в 37%/16% случаев [3]. По ходу неотложных вмешательств до 85% операционного времени хирурги затрачивают на остановку кровотечения, наиболее сложную при нарушении целостности именно этого органа [1].

В настоящее время существует большое количество способов остановки паренхиматозного кровотечения, особый интерес представляет применение холодной плазмы. В физике термин плазма относится к четвертому состоянию вещества, которое представляет собой смесь из электронов, ионов и нейтральных частиц. В холодной плазме эта смесь может поддерживаться при комнатной температуре или в небольших пределах. Простота и гибкость аппаратов, предназначенных для образования холодной плазмы и воздействия на ткани, делают эту область науки очень привлекательной [4].

**Цель работы.** Оценить эффективность холодноплазменной коагуляции для гемостаза при операциях на паренхиматозных органах, при этом выяснить насколько изменился метаболизм печени при гемостазе плазмой и при гемостазе печёночным швом, а также выявить степень повреждающего действия плазмы на печень.

**Материал и методы.** Предложенный способ гемостаза был апробирован в эксперименте *in vivo* на белых крысах самцах (n=10), группа контроля – n=10. Для создания раны печени использовали частичную гепатэктомию левой доли печени. Анестезия осуществлялась однократным внутримышечным введением раствора «Zoletil-50»® (производство «Virbac», Франция) из расчета 2 мг на 1 кг массы тела экспериментального животного. Крыс фиксировали на спине, удаляли шерсть с передней брюшной стенки. Доступ к печени осуществляли верхнесрединной

лапаротомией, далее стерильной марлевой салфеткой выводили левую долю печени в рану, при этом аккуратно придерживая её анатомическим пинцетом, с последующим удалением участка паренхимы левой доли печени размером 1,3 на 0,7 см скальпелем. Гемостаз осуществляли заявленным способом. Придерживая печень в ране, начинали обработку аппаратом «Плазменный коагулятор» разработанным на кафедре ПФ ФТФ ТПУ (г. Томск) в режиме воздействия: амплитуда – 15-20 кВ, частота – 5-10 кГц, температура плазмы – менее 45°C. Одновременно с началом обработки засекали время остановки кровотечения на стандартном секундомере. После остановки кровотечения осуществляли контроль гемостаза, погружали печень в брюшную полость, рану послойно зашивали нитью «VICRYL» 5/0 на атравматической игле (производство «Ethicon», Шотландия), затем накладывали асептическую повязку. В группе контроля гемостаз осуществлялся наложением гемостатического шва печени по Оппелю (n=10). В данном случае время кровотечения составило более 3 мин. При остановке кровотечения аппаратом «Плазменный коагулятор» летальных исходов и рецидивов кровотечения не наблюдалось.

Функциональное состояние печени изучали с помощью магнитно-резонансной томографии печени с контрастным усилением в сочетании с биохимическим исследованием крови экспериментальных животных (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин общий, билирубин прямой, щелочная фосфатаза, общий белок, тимоловая проба, С-реактивный белок). Оценка производилась с помощью МР-томографа с напряженностью магнитного поля 1.5 тесла (Excelart Vantage AGV; Toshiba; Япония) со скоростью изменения напряженности магнитного поля 50 мТ/м/мс и амплитудой градиентной системы 30 мТ/м при использовании наиболее известного на территории РФ гепатоспецифического контрастного соединения Gd-EOB-DTPA или гадоксетовой кислоты (примовист, Bayer-Schering-Farma, Berlin). Согласно инструкции по применению Gd-EOB-DTPA, доза для внутривенного введения рассчитывалась как 0.025 ммоль/кг веса или 0.1 мл/кг веса (n=5). После установки катетера животные помещались в центр магнитного поля томографа. Для исследования использовалась жесткая катушка для позвоночника с высоким соотношением уровня сигнал/шум. Протокол исследования включал в себя выполнение динамического МР-ангиографического протокола. Общая продолжительность сканирования составила от 40 до 60 мин.

Для сравнительной оценки контрастирующей активности использовалось отношение контраст-шум (contrast-to-noise ratios или CNR) рассчитывалось для каждой области интереса: печень, почки, сердце. CNR рассчитывалось как разность интенсивностей области интереса (ROI) и мышечной ткани плеча правой передней конечности, с последующим делением их разности на величину стандартного отклонения от фона (воздуха). Полученные коэффициенты усреднялись с получением средних значений отношений контраст-шум (CNR) и их стандартного отклонения (SD). Полученные параметры обрабатывались статистически с использованием программы Statistica 6.0.

Для выявления тканевых изменений производили фиксацию материала в жидкости Карнуа, с последующей заливкой в парафин по стандартной методике [Меркулов Г.А.]. Методы окрашивания срезов гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Материал печени забирали в отдаленные сроки после операции на 90-е и 180-е сут. Контролем служил гистологический материал, а также исследования, проведенные на интактных животных.

**Результаты и обсуждения.** На основании проведенных исследований было выяснено, что среднее время обработки поверхности печени для достижения окончательного гемостаза составило 30-45 сек, что в 10 раз меньше чем при гемостазе классическим швом.

Результаты исследования метаболической функции печени показали, что в обеих группах прооперированных крыс (прооперированных с помощью плазмы и группа контроля) по сравнению с группой неоперированных печень стала меньше накапливать контрастное вещество, а почки наоборот стали активнее его накапливать и выводить. У группы крыс, прооперированных с использованием плазмы к 9-й мин. наблюдается выход на плато и постепенное медленное выведение контраста, у крыс группы контроля активное накопление контраста с максимумом на 1-2-й мин. и также постепенное, но более активное его выведение.

При подсчете статистических данных биохимических показателей крови экспериментальных животных была выявлена следующая закономерность, согласно тесту Крускала-Уоллиса при уровне значимости  $p < 0,05$  во всех группах, практически по всем показателям статистически значимых различий не было. Однако значимые различия имелись во всех группах только по показателю глюкозы крови. Такие показатели, как прямой билирубин и С-реактивный белок во всех группах на отдаленные

сроки были отрицательными. Статистически значимое ( $p=0,035$ ) снижение уровня глюкозы крови в сравнении с группой контроля и классическим швом печени отмечается на 90-е сут в группе с обработкой печени неравновесной плазмой. К 180-м сут при обработке печени холодной плазмой показатель глюкозы крови достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшается в сравнении с контрольными показателями, а также по отношению с классическим швом печени на 90-е и 180-е сут.

Тканевые изменения печени в отдаленные сроки после остановки кровотечения с помощью классического шва и неравновесной плазмы носили более выраженные изменения. В группе с классическим швом печени на 90-е сут паренхима железы состоит из печеночных долек, разделенных небольшими прослойками соединительной ткани. Капилляры расширены, с небольшими признаками отека. Среди гепатоцитов нормального строения определяются клетки с признаками белковой дистрофии, крупные базофильные зерна и жировой дистрофии (бесцветные вакуоли). В некоторых участках выявлялись очаги некрозов с формированием гепатоцитов с более светлой цитоплазмой и мелким пикнотичным ядром. На 90-е сут в группе с остановкой кровотечения при помощи неравновесной плазмы в паренхиме органа сохранялись сосудистые нарушения, проявляющиеся в расширении центральных и междольковых вен. В некоторых участках определялись гепатоциты с выраженными признаками белковой и жировой дистрофии. К 180-м сут в группе с классическим швом сохраняются небольшие признаки полнокровия с расширением синусоидных капилляров и центральными венами. В гепатоцитах сохранялись дегенеративные изменения с выраженными признаками белковой дистрофии. Фиброз преимущественно выражен периваскулярно. На 180-е сут в группе после остановки паренхиматозного кровотечения неравновесной плазмой паренхима железы состоит из печеночных долек, разделенных небольшими прослойками соединительной ткани. Гепатоциты полигональной формы с центрально расположенным ядром и неоднородной окраской цитоплазмы. Цитоплазма гепатоцитов однородна, окрашена с мелкой, пылевидной зернистостью.

**Выводы.** Применение холодной плазмы для гемостаза при паренхиматозных кровотечениях является перспективным направлением, ввиду явных преимуществ этого метода, а именно: 1) скорое время наступления гемостаза (30-45 сек); 2) избирательность действия и отсутствие повреждающего действия на окружающие ткани при сравнении

с классическим швом печени; 3) лечебное действие активных составляющих, содержащихся в плазменном потоке; 4) безопасность, лёгкость и удобство при эксплуатации аппарата.

Список литературы:

1. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки [Эл. ресурс ] / под ред. Л.Л. Литвина. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=49684>
2. Сравнительная характеристика методов местного гемостаза при кровотечении из печени в эксперименте [Эл. ресурс] / под ред. В. Н. Бордакова. – Режим доступа : [http://www.bsmbu.by/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1614:2009-10-14-08-17-58&catid=115:-32009&Itemid=52](http://www.bsmbu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1614:2009-10-14-08-17-58&catid=115:-32009&Itemid=52)
3. Хирургия печени и желчных путей / под ред. Б.И. Альперовича. – Томск, 1997. – 608 с.
4. Effects of Non-Thermal Plasma on Mammalian Cells [Эл. ресурс] / под ред. S. Kalghatgi – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.sameerkalghatgi.com/Interaction.html>

## **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , iNOS У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**А.А. Валентик, Е.В. Белобородова, Н.В. Самсонова**

*Научные руководители: д-р мед. наук, проф. М.Г. Пустоветова,  
д-р мед. наук, проф. Е.Н. Самсонова*

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

**Введение.** Хорошо известно, что своевременная профилактика и ранняя диагностика различных заболеваний являются самыми актуальными проблемами современной медицины. Недавно была предложена новая концепция развития ХСН, в основе которой лежит парадигма о системном воспалении как об одном из важных независимых факторов высокого кардиоваскулярного риска [2, 3]. Учитывая современные достижения в изучении патогенеза ХСН, можно предположить влияние полиморфизмов генов, кодирующих провоспалительные цитокины, в частности цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, на развитие ХСН.

**Цель.** Изучить влияние полиморфных вариантов гена ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (ССТТТ)п на риск развития и тяжесть течения ХСН у больных с ИБС.

**Материал и методы.** Обследовано 226 больных со стенокардией напряжения I-III ФК (55,9 $\pm$ 5,8 лет) с ХСН I-IV по NYHA. В 1-ю группу вошли 47 (20,8%) больных с I ФК ХСН, во 2-ю – 96 (42,5%) пациентов со II ФК ХСН, в 3-ю – 83 (36,7%) больных с III-IV ФК ХСН. Группу контроля составили 136 пациентов (63 мужчины и 73 женщин) в возрасте от 45 до 65

лет (в среднем возрасте  $53,6 \pm 4,8$  лет) без клинических проявлений ИБС и ХСН. У всех пациентов забирался генетический материал (букальный эпителий) с последующим типированием аллелей гена ФНО- $\alpha$  (G-308A), ИЛ-1 $\beta$  (C+3953T) и гена индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (ССТТТ)n. Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции [1]. Генотипирование проводилось методом ПЦР; использовали праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13,0. Сравнение частот встречаемости генотипов полиморфных локусов в различных популяциях проводили методом  $\chi^2$ . Сравнение средних значений анализируемых показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Оказалось, что, в целом, у больных частота аллеля G и генотипа G/G была достоверно выше (соответственно на 11,7% и 13,6%), а частота аллеля A и генотипа A/A была достоверно ниже (соответственно на 11,7% и 9,7%) по сравнению с группой контроля. Следовательно, аллель G ( $p < 0,05$ ) и генотип G/G ( $p < 0,05$ ) являются факторами риска развития ХСН, а аллель A ( $p < 0,05$ ) и генотип A/A ( $p < 0,05$ ) проявили себя как протективный генетический фактор. Распределение частот встречаемости генотипов гена ИЛ-1 $\beta$  в группах больных с ХСН соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга, а в контрольной группе наблюдалось значимое отклонение от ожидаемого распределения генотипов ( $p = 0,034$  и  $p = 0,018$  соответственно), что, вероятнее всего, было обусловлено тем, что группа контроля не являлась случайной выборкой. Установлено, что в целом у больных частота аллеля C и генотипа C/C была достоверно выше (соответственно на 13,6% и 22,5%), а частота аллеля T и генотипов C/T и T/T была достоверно ниже (соответственно на 13,6%, 17,9% и 4,6%), чем в группе контроля. Следовательно, аллель C ( $p < 0,05$ ) и генотип C/C ( $p < 0,05$ ) являются факторами генетического риска развития ХСН, а аллель T ( $p < 0,05$ ) и генотипы C/T ( $p < 0,05$ ) и T/T ( $p < 0,05$ ) проявили себя как протективные факторы. По данным распределения частот генотипов гена iNOS (ССТТТ)n, у больных ХСН установлены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия с группой здоровых: частота повторов (ССТТТ)13 и (ССТТТ)14 преобладала в группе больных по сравнению с контролем (23,9% и 13,6% для (ССТТТ)13, 9,1% и 2,1% для (ССТТТ)14 соответственно), а количество повторов (ССТТТ)10 чаще регистрировалось в группе контроля по сравнению с группой больных (6,3% против 3,1%,  $p < 0,05$ ). Следовательно, увеличение количества повторов полиморфного локуса (ССТТТ)n гена iNOS до 13-14 ассоциируется с проявлениями ХСН, в то время как количество повторов (ССТТТ)10 проявляет себя как протективный фактор. Установлены достоверные различия по частоте встречаемости генети-

ческих маркеров генов ФНО- $\alpha$  ИЛ-1 $\beta$  в зависимости от тяжести ФК ХСН. Частота генотипа G/G во 2-й (86,5%,  $p < 0,05$ ) и 3-й группе (89,2%,  $p < 0,05$ ) была достоверно выше, чем в 1-й группе (53,2%). Частота же генотипа G/A существенно преобладала в 1-й группе (42,6%,  $p < 0,01$ ) по сравнению со 2-й и 3-й группами (12,5% и 10,8%, соответственно). Различия по частоте аллеля G (I ФК - 74,5%, II ФК – 92,7% и III-IV ФК - 94,6%), а также аллеля A (I ФК- 25,5%, II ФК – 9,3% и III-IV ФК – 5,4%) оказались достоверными. Частота генотипа C/C в 3-й группе достоверно преобладала над таковыми во 2-й и в 1-й группах (84,3%, 57,3% и 29,8%,  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно), а во 2-й группе она значимо превышала ее по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, генотипы, содержащие аллель T во 2-й группе встречались чаще, чем в 3-й (39,6% и 13,3%,  $p < 0,01$ ), но реже, чем в 1-й группе (39,6% против 63,8%,  $p < 0,05$ ). Различия по частоте аллеля C (I ФК – 61,7%, II ФК-77,1% и III-IV ФК – 91,0%) и аллеля T (I ФК – 38,3%, II ФК – 22,9% и III-IV ФК – 9,0%) также оказались достоверными. Количество повторов (ССТТТ)<sub>14</sub> гена iNOS достоверно чаще встречалась в группе с III –IV ФК ХСН по сравнению с I ФК (14,5% и 4,3% соответственно,  $p < 0,05$ ) и по сравнению с II ФК (14,5% и 6,8% соответственно,  $p < 0,05$ ), в то же время количество повторов (ССТТТ)<sub>10</sub> и (ССТТТ)<sub>11</sub> было выше ( $p < 0,05$ ) в группе пациентов с I ФК по сравнению с группой больных с III –IV ФК (5,3% и 0,6% - (ССТТТ)<sub>10</sub>, 38,3% и 16,3% - (ССТТТ)<sub>11</sub> соответственно).

**Выводы.** В нашем исследовании установлено, что аллель G полиморфного локуса G-308A ФНО- $\alpha$ , аллель C полиморфного локуса C+3953T гена ИЛ-1 $\beta$  и увеличение количества повторов полиморфного локуса (ССТТТ)<sub>n</sub> гена iNOS до 14 является фактором индивидуального повышенного риска развития и тяжести течения ХСН. Напротив, аллель A полиморфного локуса G-308A ФНО- $\alpha$ , аллель T полиморфного локуса C+3953T гена ИЛ-1 $\beta$  и уменьшение количества повторов (ССТТТ)<sub>10</sub> гена iNOS ассоциируется с низким риском развития ХСН.

Список литературы:

1. Аниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. – М.: «Мир», 1984. – 480 с.
2. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных хронической сердечной недостаточностью. // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 2. – С. 132-134.
3. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А. и др. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. // Кардиология. – 2004. – № 9. – С. 50-57.

# ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА WALKER 256 ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЦИТОСТАТИКАМИ (ЦИКЛОФОСФАНОМ И МЕЛАТОНИНОМ)

**А.С. Виноградов, А.А. Кибанова**

*Научные руководители: д-р мед. наук, член-корр. РАМН, проф. А.В. Ефремов, канд. мед. наук, доц. Е.В. Овсянко*  
Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

**Введение.** Проблема регуляции клеточной пролиферации в нормальных и трансформированных клетках является одной из фундаментальных проблем медицины. В современных клинических и экспериментальных исследованиях при оценке эффективности и разработке противоопухолевой терапии основное внимание уделяется влиянию химических агентов на стимуляцию гибели опухолевых клеток, подавление их пролиферации, метастатической активности и неоангиогенеза.

Разные химические воздействия вызывают разную интенсивность изменений биологических свойств опухолей. Поэтому для выбора наиболее эффективного режима противоопухолевой терапии часто используют комбинированные воздействия, проводится поиск новых вариантов сочетания известных и неизвестных агентов с антибластомной активностью.

**Цель работы** изучить патоморфогенез и основные параметры опухолевого роста карциносаркомы Walker 256 при ее трансплантации в мышцу бедра крыс Вистар и при проведении противоопухолевой терапии с использованием циклофосфана, мелатонина и их сочетаний.

**Материал и методы.** В эксперименте использовали крыс самцов породы линии Wistar, массой 180-200 г. Работу с животными проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Использовали перевиваемый штамм опухоли Walker256 (W256), поддерживаемый *in vivo* (Лаборатория физиологической генетики Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск). Суспензию клеток перевиваемой карциносаркомы W256 вводили животным мышцу бедра в дозе  $1 \times 10^6$  клеток в 0,1 мл изотонического раствора NaCl [3]. Через 5 суток, с момента перевивки карциносаркомы Walker-256, измеряли ее размеры штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях и определяли объем опухоли.

Животных разделили на 4 группы (по 7 в группе): 1-я группа – контрольная группа – со «спонтанным» развитием карциносаркомы Walker256, 2-я группа – животные с карциносаркомой Walker256 при воздействии циклофосфаном (ЦФ) («Биохимик», Саранск, Россия); 3-я группа – животные с карциносаркомой Walker-256 при воздействии мелатонином (MT) (ICN Biomedicals Inc. USA). ЦФ вводили однократно из

расчета 25 мг/кг внутривенно. МТ в дозе 0,3 мг/кг вводили внутривенно в течение 14 сут. Все манипуляции совершались, спустя 5 сут, с момента перевивки опухоли. Животных содержали при фиксированном световом режиме (свет – темнота 12:12). На светооптическом уровне исследовали образцы W256 на 3, 7 и 14 сутки, после воздействия цитостатиками. Для получения образцов опухоли крыс декапитировали под эфирным наркозом. Макроскопический анализ проводили с вычислением объема опухоли, размеры измеряли штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях.

Полученные данные обрабатывали с использованием общепринятых методов статистики [2] на основании t-критерия Стьюдента для уровня достоверности 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Согласно полученным данным, гистогенетически W256 относится к опухолям молочной железы и является смешанной опухолью, образованной как саркоматозными (условно стромальными), так и эпителиоидными (условно паренхиматозными) компонентами; характеризуется инфильтративным ростом. Опухолевые клетки образовывали солидные комплексы, пласты и тяжи, которые внедрялись вдоль мышечных волокон и кровеносных сосудов, нарушая архитектонику и кровоснабжение скелетной мышцы.

В химиотерапии злокачественных опухолей применяются лекарственные средства, прежде всего направленные на необратимое повреждение клетки. Действия противоопухолевых цитостатических препаратов, реализуется путем индукции апоптоза [1]. Известно, что противоопухолевое действие ЦФ реализуется непосредственно в клетках опухолей, где приводит к нарушению жизнедеятельности этих клеток и блокированию их митотического деления. При воздействии ЦФ в опухолевом узле практически отсутствовали «светлые» клетки, основную массу составляли мелкие округлые или вытянутые клетки с гиперхромными ядрами. Сохранившиеся светлые клетки часто были многоядерными, обособлялись, цитоплазма их образовывала выросты; такие морфологические превращения клеток отражали их миграционную способность, т.е. способность к метастазированию. Опухоль содержала значительное количество тонкостенных сосудов капиллярного типа.

Через 14 сут происходила реверсия фенотипа опухоли, в ней опять преобладали «светлые» клетки. Отмечали варьирующие по размерам очаги некроза.

В настоящее время рассматриваются возможности иммунотерапии в онкологической практике, которая способствует восстановлению иммунокомпетентности, повышению специфического противоопухолевого иммунитета, предупреждению иммунодепрессии. Учитывая присущие МТ его цитостатические, антиоксидантные свойства [5], его роль в механизмах апоптоза, представляет интерес для изучения МТ в качестве

возможного модификатора канцерогенеза.

После воздействия МТ отмечалось усиление структурированности опухолевого узла, усиливающееся к 14 сут эксперимента: по периферии узла светлые клетки образовывали псевдофолликулярные структуры, в центре – преобладали более мономорфные клетки, среди которых располагались темные клетки, иногда образовывавшие тяжи. Опухоль была хорошо васкуляризирована; сосуды были полнокровными. В опухолевом узле регистрировались многочисленные мелкие очаги некроза.

При воздействии ЦФ с МТ отмечались выраженные некротические изменения опухолевых клеток: в одних зонах – диффузные, в других – очаговые; по периферии отмечался распад ткани. К 7-м суткам происходило значительное изменение строения и архитектоники опухолевого узла: в нем практически исчезали «светлые» клетки, значительная часть опухоли была представлена вытянутыми саркоматозными клетками, инфильтрирована лимфоцитами. Через 14 сут происходила реверсия фенотипа опухоли: опухолевый узел вновь был образован преимущественно «светлыми» клетками, которые образовывали псевдофолликулярные структуры, располагавшиеся по периферии, в центре опухоли – скопления мономорфных эозинофильных клеток с небольшими очагами некроза.

Анализ основных параметров опухолевого роста W256 показал, что прогрессивный рост карциносаркомы без лечения характеризовался достаточно высоким митотическим индексом ( $34,8 \pm 1,4\%$ ) и низким апоптотическим индексом ( $0,7 \pm 0,2\%$ ). Снижение митотического индекса опухолевых клеток выявлено на всех сроках наблюдения после применения ЦФ и МТ. Апоптотический индекс увеличивался при всех видах использованных воздействий, но наиболее значительно он повышался в разные сроки при включении МТ. Через 7 и 14 сут – в группе ЦМ (в 11 и 5,7 раза соответственно).

Карциносаркома Walker 256 относится к модельным опухолям, обуславливающим развитие синдрома анорексии/кахексии, который, в свою очередь, ассоциирован с высокой смертностью в результате катаболизма белков скелетных мышц [4]. Уменьшение объема W256 было только при проведении терапии с включением ЦФ. При этом максимальное значение данный показатель отмечали при сочетанном воздействии ЦФ и МТ. При сочетании МТ с ЦФ величина показателя ТРО достигала максимальных значения.

Одним из системных проявлений неопластического потенциала является опухолевая кахексия. При «спонтанном» развитии W256 масса тела крыс (без учета опухолевого узла) снижалась к 19-м суткам на 19%. При этом, мышечные волокна не только подвергались значительным литическим повреждениям в опухолевом узле, но и активной инвазии опухолевых клеток в мышечные волокна с резорбцией саркоплазмы.

В группах, получавших ЦФ как моноагент, так и в сочетании с МТ, отмечали, что масса тела крыс снижалась по сравнению с контрольной группой всего лишь на 6 – 8%, что свидетельствовало об отсутствии потери мышечной массы.

Злокачественный рост характеризуется метастазирующим ростом клеток. При «спонтанном» развитии W256 к концу эксперимента возросла частота метастазов в подвздошные и паховые лимфатические узлы.

После воздействия МТ частота метастазов в лимфатических узлах выявлялись реже в 1,7 и 3,4 раза, чем при «спонтанном» развитии опухоли. При воздействии ЦФ метастазы выявлялись только на 14 сут. Сочетанное использование ЦФ с МТ приводило к полному отсутствию метастазирования на протяжении всего эксперимента.

**Выводы.** Анализ основных параметров опухолевого роста карциносаркомы Walker 256 (митотического индекса, интенсивности некроза и апоптоза, степени дифференцировки, метастатического потенциала) и системных проявлений неопластического процесса (неопластической кахексии) после изолированного и сочетанного применения циклофосфана и мелатонина свидетельствует о том, что наибольшая эффективность терапии достигается при сочетанном применении химических агентов с разными механизмами действия.

Список литературы:

1. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста / Владимирская Е.Б., Масчан А.А., Румянцев А.Г // Гематол. трансфузиол. – 1997. – № 42. – С. 4-9.
2. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Динамика опухолевого роста у крыс линии Brattleboro и Wag при введении разных доз карциносаркомы Walker 256 / Хегай И.И., Попова Н.А., Ганилова Л.С. и др. // Бюл. экспер. биологии и медицины. – 2008. – Т. 145. – №1. – С. 88–90.
4. Production of cachexia mediators by Walker 256 cells from ascitic tumors / Rebeca R., Bracht L. et al. // Cell. Biochem. Funct. – 2008. – Vol. 26. – № 6. – P. 731 – 738.
5. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease / Skene D.J., Swaab D.F. // Exp. Gerontol. – 2003. – Vol. 38. – № 1 – 2. – P. 199 – 206.

## **АССОЦИАЦИИ СОЧЕТАНИЙ МАТЕРИНСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И GST С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО**

**О.А. Глушкова<sup>1</sup>, Л.А. Гордеева<sup>1</sup>, И.В. Шаталина<sup>1</sup> О.С. Попова<sup>1</sup>,  
Е.Н. Воронина<sup>2</sup>, М.Л. Филипченко<sup>2</sup>**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. А.Н. Глушков*

<sup>1</sup>Учреждение РАН Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово,

<sup>2</sup>Учреждение РАН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

**Введение.** По данным отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований частота врожденных пороков развития у плода и

новорожденного (ВПРПН) до сих пор остается достаточно высокой [2]. Их возникновение обусловлено генетическими и средовыми причинами [1]. При одинаковом воздействии генотоксических внешних факторов на беременных женщин, не у всех формируются ВПРПН. Это связано с генетически детерминируемой чувствительностью отдельных женщин к этим факторам. В связи с этим особую важность приобретает поиск генетических маркеров в генах метаболизма тератогенов (глутатион-S-трансферазы) и в генах иммунной защиты от ксенобиотиков (интерлейкины). До сих пор мало изученной остается связь сочетания этих генов с ВПРПН.

**Цель работы.** С целью поиска генетических маркеров изучали ассоциации материнских генов IL1aR, IL1 $\beta$ , IL4, IL6, *GSTT1* и *GSTM1* с врожденными пороками развития у плода и новорожденного.

**Материал и методы.** Проведено обследование 538 женщин, проживающих на территории Кемеровской области. Группу сравнения составили 298 женщин, у которых отсутствовали в анамнезе спонтанные аборт и ВПРПН. На момент обследования 150 (50,3%) женщин были с физиологическим течением беременности в сроки 15–35 недель, а 148 (49,7%) женщин – роженицы условно «здорового» ребенка. Средний возраст обследуемых женщин был 26,6 лет. Исследуемую группу составили 240 женщин. Из них 165 (68,8%) женщин были беременными (15–35 недель) и вынашивали плод, у которого с помощью ультразвукового исследования был установлен врожденный порок, а 75 (31,3%) – роженицы с диагнозом – врожденный порок развития у новорожденного. В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10: Q00-Q99) структура врожденной аномалии была следующей: пороки сердечнососудистой системы (22,9%); пороки мочевыделительной системы (22,2%); множественные пороки развития плода (17,6%), патология ЦНС (17,1%); пороки костно-мышечной системы (10,2%); пороки пищеварительной системы (6,3%); расщелина губы и/или неба (3,8%). Средний возраст женщин в группе составил 25,6 лет. Изучаемые группы по возрасту статистически значимо не отличались друг от друга ( $p > 0,05$ ).

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитарной периферической крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма IL1aR (интрон 2, VNTR 86 н.п.), IL1 $\beta$  (+3953, C->T), IL4 (интрон 3, VNTR 70 н.п.), IL6 (-174, G->C), *GSTT1* и *GSTM1* разработаны в ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск). Полиморфизмы IL1 $\beta$  и IL6 выявляли с помощью ПДРФ ферментом Taq I (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск). Генотипирование IL1aR и IL4 проводили методом ПЦР, а *GSTT1* и *GSTM1* - мультиплексной ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени, как описано в работе [3]. Гетерозиготы по мутации (генотип +/0) рассматривались в одной группе с

носителями нормальных генов (+). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации ( $\chi^2$ ). Нулевую гипотезу отвергали при  $p \leq 0,05$ . Ко всем экспериментально установленным значениям уровня значимости была применена поправка Бонферрони  $p < \frac{0,05}{m}$ , где  $m$  – количество независимых статистических тестов на уровне значимости  $\alpha$ . На первом этапе количество независимых статистических тестов составило 6, на втором – 82 с целью исключения статистических ошибок при множественных сравнениях. Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного риска (RR).

**Результаты и обсуждение.** Не выявлено ассоциаций аллелей и генотипов с риском развития ВПРПН для следующих полиморфизмов: IL1aR (интрон 2, VNTR 86 н.п.), IL1 $\beta$  (+3953, C->T), IL4 (интрон 3, VNTR 70 н.п.), IL6 (-174, G->C) и GST M1. Ассоциация с риском развития ВПРПН выявлена только для генотипа *GSTT1* «0». Частота встречаемости *GSTT1* «0» у женщин с ВПРПН составила 36,2%, в то время как в контрольной группе 13,8% ( $\chi^2=35,86$ ,  $p=0,00001$ ,  $p_c=0,00006$ ,  $RR=3,54$ ). Напротив, генотип *GSTT1* «+» значимо чаще наблюдался в контрольной группе, чем у женщин с ВПРПН (86,2% против 63,8%,  $RR=0,28$ ). Ранее отдельные исследователи выявили ассоциации материнского *GSTT1* «0» с другими ВПРПН (дефект неба и губы, гипоспадия), а также с внутриутробной задержкой развития плода. Как известно, для большинства случаев заболеваний генотип *GSTT1* «+» у людей проявляет защитный эффект [4]. Подобная ситуация была выявлена в нашем исследовании, где женщины с генотипом *GSTT1* «+» значимо чаще вынашивали ребенка без внутриутробной патологии. Следовательно, материнский генотип *GSTT1* «+» можно рассматривать в качестве маркера устойчивости к ВПРПН.

На следующем этапе изучали ассоциации сочетаний материнских генотипов отдельных генов интерлейкинов (IL1aR, IL1 $\beta$ , IL4, IL6) с GST при ВПРПН. Как оказалось, для сочетаний изучаемых генов интерлейкинов и *GSTM1* статистически значимые отличия отсутствовали. При исследовании трехчленных комбинаций генотипов интерлейкинов и *GSTT1* мы провели сравнение 82 вариантов сочетаний. С учетом поправки Бонферрони для данного количества вариантов величина уровня значимости ассоциации должна составлять менее  $(0,05/82) = 0,0006$ . Из всех проанализированных трехчленных комбинаций только генотип, состоящий из сочетания полиморфных вариантов генов: IL1aR 4R/4R, IL1  $\beta$  C/C, *GSTT1* «0», удовлетворял этому условию. Частота встречаемости этого генотипа у женщин с ВПРПН составила 44,44%, у женщин контрольной группы 13,64% ( $\chi^2=15,77$ ,  $p=0,0006$ ,  $RR=4,5$ ). Таким образом, у

носителей этого генотипа более чем в 4 раза увеличивался риск развития ВПРПН. В литературе имеются сообщения об ассоциации *GSTT1* «0» матери с ВПР у ее потомства [5]. Кроме того, обнаружено, что у людей с генотипом *GSTT1* «0» наблюдалась более низкая секреция воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL6) в отличие от людей с *GSTT1* «+». В отношении полиморфизма IL1aR у беременных женщин было установлено, что у женщин с генотипом IL1aR 2R,2R отмечалась высокая концентрация вагинального белка IL1aR, а у женщин с генотипом IL1aR 4R,4R – низкая. По-видимому, у женщин с генотипом *GSTT1* «0» отсутствие компенсаторных эффектов со стороны иммунной системы (слабый иммунный ответ, детерминированный IL1aR 4R,4R и IL1  $\beta$  C/C) может способствовать формированию ВПР у потомства. В нашем исследовании материнский полиморфизм гена *GSTT1* оказывал влияние на образование ВПРПН. При изучении сочетаний полиморфизмов генов системы интерлейкинов с геном биотрансформации ксенобиотиков относительный риск развития заболевания увеличился с 3,5 до 4,5.

**Выводы.** Материнские гены *GSTT1* и IL1 ( $\alpha$ R,  $\beta$ ) оказывают влияние на формирование ВПРПН. Выявлены положительные ассоциации с ВПРПН: *GSTT1* «0» и сочетание IL1aR 4R/4R, IL1  $\beta$  C/C, *GSTT1* «0», а также отрицательные ассоциации: *GSTT1* «+» и сочетание IL1aR 4R/4R, IL1  $\beta$  C/C, *GSTT1* «+». Исследование генетических полиморфизмов генов интерлейкинов и фермента II фазы детоксикации ксенобиотиков у женщин репродуктивного возраста рекомендуется для выявления групп женщин с высоким риском развития врожденной аномалий у ребенка.

Список литературы:

1. Демикова Н.С., Хандогина Е.К., Воробьева Л.М., Федотова Н.А., Кобринский Б.А. Сравнительный анализ частоты врожденных пороков развития в регионах расположения предприятий ядерного топливного цикла // Экологическая генетика. – 2010. – Т.VIII, вып.2. – С. 29-35.
2. Хаматханова Е.М., Кучеров Ю.И. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 6. - С. 35-39.
3. Kostrykina N.A., Pechkovskii E.V., Mishukova O.V. et al. Studying the association of polymorphic variants of *GSTM1* and *GSTT1* genes with breast cancer in female residents of Altai Krai // Bulletin Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Vol. 148, №1. – P. 89-93.
4. Landi S. Mammalian class theta GST and susceptibility to carcinogens: a review. // Mutation Research. – 2000. – Vol. 463. – P. 247–283.
5. van Rooij I.A., Wegerif M.J., Roelofs H.M. et al. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction // Epidemiol. – 2001. – Vol. 12, №5. – P. 502-7.

## СИСТЕМА «ОКСИДАНТ – АНТИОКСИДАНТ» У КРЫС, ПРИВИТЫХ КАРЦИНОСАРКОМОЙ WALKER-256

А.В. Гусев, Е.В. Белобородова, Е.Д. Макаров, И.Д. Акиншин,  
И.В. Барбашов, Н.В. Самсонова

*Научные руководители: д-р мед. наук, проф. М.Г. Пустоветова,  
д-р мед. наук, проф. Е.Н. Самсонова*

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

**Введение.** В настоящем исследовании был использован ряд методических подходов, позволяющих оценить общую флогенную активность сыворотки крови по ее способности усиливать кислородозависимую биоцидность лейкоцитов в результате которой активируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Также были использованы методы, основанные на усилении свободно-радикальных реакций в физиологических условиях. Такие реакции в тканях уравниваются активностью внутри- и внеклеточных антиоксидантов, формируя определенный оптимальный уровень про- и антиоксидантного равновесия [1, 2].

**Цель и задачи.** Установить уровень нарушения корреляции «оксидант – антиоксидант» у крыс с саркомой Walker-256 и изучить их состояния про- и антиоксидантного статуса в сыворотке крови.

**Материал и методы.** Исследование проводили на крысах-самцах линии Вистар. Суспензию клеток прививаемой карциносаркомы Walker-256 инъецировали в мышцу бедра в дозе 10<sup>6</sup> клеток. Концентрация была выбрана в соответствии с рекомендациями [3]. Размеры опухоли измеряли штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях, далее их перемножением определяли объем. Животных держали при фиксированном световом режиме (свет – темнота 12:12) и максимально стандартизированной окружающей температурой. Для получения сыворотки крови крысам проводилась декапитация под эфирным наркозом с момента перевивки опухоли, на 3-и, 7-е и 14-е сутки исследования. Прооксидантную активность (ПОА) сыворотки крови определяли с помощью лейкоцитарных тестов, общую антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови определяли с помощью хемиллюминометра (ХЛ) по степени торможения суммарной ХЛ-светимости, запускаемой 3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Анализ данных вели на PC CPU Intel P-II 750 МГц Celeron в среде Windows по программе SPSS 16.0 и Microsoft Excel версии 2007.

**Результаты и обсуждение.** Результаты оценки общей прооксидантной активности (ПОА) сыворотки крови интактных крыс и животных с экспериментальной саркомой Walker -256 показали, что среднее значение общей прооксидантной активности сыворотки крови интактных крыс составило (0,28 ± 0,003) усл. ед. В динамике развития саркомы Walker -256 величина общей прооксидантной активности сыворотки крыс на всех сроках наблюдения достоверно превышала среднее контроль-

ное значение. Так, на 3-и сутки развития саркомы Walker -256 была отмечена максимально высокая величина общей прооксидантной активности сыворотки крови, и в среднем она составляла ( $0,56 \pm 0,01$ ) усл. ед., что в 2,3 раза было выше, чем в контроле ( $p < 0,01$ ). На последующих сроках наблюдения у крыс с саркомой Walker -256 прооксидантная активность сыворотки крови снижалась: к 7-м и 14-м суткам наблюдения, а ее средние значения превышали контроль соответственно в 1,6 и 1,5 раза и в среднем составили ( $0,38 \pm 0,005$ ) усл. ед. и ( $0,33 \pm 0,004$ ) усл. ед. (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). В результате определения вторичных, стабильных продуктов ПОЛ в динамике развития саркомы Walker -256 был выявлен примерно одинаковый характер изменений содержания малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови крыс. Так, уровень малонового диальдегида в сыворотке крови крыс контрольной группы в среднем составил ( $0,06 \pm 0,004$ ) нг/мл. В то же время на 3-и сутки развития саркомы Walker -256 уровень МДА в сыворотке крови крыс достоверно возрастал и достигал ( $0,077 \pm 0,006$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ). Однако, на 7-е сутки его содержание было ниже контроля, что не являлось статистически достоверным, а к 14-м суткам наблюдения достигало контрольных цифр, а именно ( $0,039 \pm 0,015$ ) нг/мл и ( $0,056 \pm 0,005$ ) нг/мл. Уровень диеновых конъюгатов в сыворотке крови крыс контрольной группы в среднем составлял ( $0,39 \pm 0,028$ ) нг/мл. Так же как и МДА, к 3-м суткам развития саркомы Walker -256 уровень диеновых конъюгатов в сыворотке крови крыс достоверно возрастал и достиг ( $0,44 \pm 0,015$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ). На следующих сроках исследования уровень диеновых конъюгатов в сыворотке крови постепенно снижался. Содержание диеновых конъюгатов на 7-е сутки развития саркомы Walker -256 в среднем составило ( $0,41 \pm 0,046$ ) нг/мл, а к 14-м суткам наблюдения практически не отличалось от контрольных величин – ( $0,38 \pm 0,025$ ) нг/мл. Исходя из вышесказанного, на ранних сроках развития карциносаркомы Walker -256 значительно повышается общая прооксидантная активность в сыворотке крови крыс, что свидетельствует об активации свободно-радикальных реакций перекисного окисления липидов, которые подтверждаются данными определения малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Среднее значение общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови интактных крыс составило ( $9,6 \pm 0,08$ ) усл. ед. В динамике развития саркомы Walker -256 величина общей антиоксидантной активности сыворотки крови крыс на всех сроках наблюдения достоверно была ниже, чем у крыс контрольной группы. На 3-и сутки развития саркомы Walker -256 величина общей антиоксидантной активности сыворотки крови была ниже контрольных величин в 1,3 раза и в среднем она составила ( $7,38 \pm 0,06$ ) усл. ед. ( $p < 0,05$ ). На последующих сроках наблюдения у крыс с карциносаркомой Walker -256 общая антиоксидантная активность сыворотки крови продолжала снижаться. К 7-м и

14-м суткам наблюдения средние величины общей антиоксидантной активности сыворотки крови крыс с саркомой Walker -256 были ниже контроля соответственно в 2,4 и 1,6 раза и в среднем составили ( $4,0 \pm 0,03$ ) усл. ед. и ( $6,0 \pm 0,05$ ) усл. ед. (в обоих случаях  $p < 0,01$ ). Таким образом, в динамике развития саркомы Walker -256 было выявлено закономерное снижение общей антиоксидантной активности сыворотки крови. При этом наиболее значимое снижение общей антиоксидантной активности сыворотки крови наблюдалось к 7-м суткам развития карциносаркомы Walker -256. Данные результаты согласуются с известными фактами, свидетельствующими о том, что опухолевая ткань способна к накоплению естественных и природных антиоксидантов, в результате чего в самой опухоли происходит подавление перекисного окисления липидов, а в нормальных тканях снижается антиоксидантная защита и повышается уровень активных метаболитов кислорода (АМК). Для оценки баланса в системе «оксиданты – антиоксиданты» были произведены расчеты коэффициента соотношения (КС) между показателями про- и антиоксидантной активности сыворотки крови крыс. Расчет данного параметра обусловлен тем, что в научной литературе активно используется термин «окислительный стресс», который отражает дисбаланс в системе «оксиданты – антиоксиданты» в сторону усиления окислительных процессов. Результаты расчета коэффициента соотношения (КС) про- и антиоксидантной активности сыворотки крови крыс в динамике развития саркомы Walker -256 выглядели следующим образом. В группе интактных крыс коэффициент соотношения прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови в среднем составил ( $2,48 \pm 0,03$ ) усл. ед. В динамике развития саркомы Walker -256 величина коэффициента соотношения прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови крыс сильно превышала контрольные цифры. Так, на 3-и, 7-е и 14-е сутки развития саркомы Walker-256 средние величины коэффициента соотношения прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови крыс соответственно составили ( $7,42 \pm 0,09$ ) усл. ед., ( $9,53 \pm 0,11$ ) усл. ед. и ( $5,56 \pm 0,07$ ) усл. ед. Стоит заметить, что максимальное значение коэффициента соотношения прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови крыс наблюдалось к 7-м суткам развития карциносаркомы Walker -256.

**Выводы.** На всех сроках развития саркомы Walker-256 наблюдается достоверное повышение коэффициента соотношения про- и антиоксидантной активности сыворотки крови крыс, свидетельствующее о смещении баланса в системе «оксиданты – антиоксиданты» в сторону оксидантов, что говорит о развитии окислительного стресса.

Список литературы:

1. Ефремов А. В. Изменение активности перекисного окисления липидов у животных с карциносаркомой Walker-256 под влиянием различных методов лечения /

- А. В. Ефремов, С. В. Мичурина, Ю. В. Начаров [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. XV, № 3. – С. 22 – 24.
- Окислительный стресс : патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
  - Хегай И. И. Влияние экспрессии гена вазопрессина на рост карциносаркомы Walker 256 у крыс / И. И. Хегай, Н.А. Попова, Л. Н. Иванова // Генетика. – 2000. – Т. 42, № 7. – С. 993–995.

## **РОЛЬ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *MMP-1* В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**А.А. Данилушкина, В.В. Соловьева, М.Н. Катина, Р.Ф. Гайфуллина**

*Научный руководитель: д-р биол. наук, доц. А.А. Ризванов*

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

**Введение.** Атеросклероз — хроническое заболевание артерий, характеризующееся утолщением внутренней оболочки с образованием в ней атеросклеротических бляшек, что приводит к сужению просвета артерий и нарушению их функции. При этом нарушается кровоснабжение и ограничиваются функциональная возможность органа, который питает пораженная артерия. Атеросклероз приводит к развитию стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта и др. Механизм развития этого заболевания сложен и до конца не раскрыт. В последние годы получены данные, подтверждающие ведущую роль генетических факторов в развитии атеросклероза. Например, при атеросклерозе, аневризме, инфаркте миокарда и остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) наблюдается повышение уровня межтканевой металлопротеиназы, кодируемой геном *mmp-1*.

**Цель работы.** Анализ распределения аллельных вариантов гена *mmp-1* среди пациентов после острого инфаркта миокарда и страдающих ОНМК.

**Материал и методы.** В программу исследования были включены 92 пациента после инфаркта миокарда (44 больных) и ОНМК (48 больных). Выделение геномной ДНК периферической крови проводили методом фенольной экстракции. ПЦР-амплификацию фрагмента гена *mmp-1* проводили с использованием специфичных праймеров по ранее описанной методике (Yong Zhu с соавт., 2001). Рестрикционный анализ проводили с использованием фермента *AfuI*.

**Результаты и обсуждения.** В ходе анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1G/2G гена *mmp-1* среди пациентов после инфаркта миокарда было выявлено преобладание генотипов 2G (38,6%) и 1G/2G (38,6%) над вариантом 1G (22,8%). Среди пациентов с

ОНМК генотип 2G встречался у 62,5% обследованных, вариант 1G — у 23%, генотип 1G/2G — у 14,5%.

**Выводы:**

1. Распределение аллельных вариантов полиморфизма 1G/2G гена *mmp-1* среди пациентов после инфаркта миокарда характеризуется доминированием генотипа 2G и 1G/2G, ОНМК — 2G.
2. Подверженность атеросклерозу положительно ассоциирована с генотипами 2G, 1G/2G промоторного региона 1G/2G гена *mmp-1*.

Список литературы:

1. Yong Z. A Single Nucleotide Polymorphism in the Matrix Metalloproteinase-1 Promoter Enhances Lung Cancer Susceptibility / Z. Yong, R. M. Spitz, L. Lei, G. B. Mills, X. Wu // Cancer research. — 2001. — Vol. 61. — P. 7825–7829.

**ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ  
ДЕПРЕССИИ У КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ БЛОКИРОВАНИЯ  
D<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРОВ**

**С.А. Дерюга, Е.Г. Цуканова, А.В. Арчибасова**

*Научный руководитель: канд. биол. наук Г.А. Фролова*  
Донецкий национальный университет, г. Донецк, Украина

**Введение.** В настоящее время достаточно широко проводятся экспериментальные работы отечественными и зарубежными исследователями по изучению влияния различных фармакологических препаратов на функциональное состояние животных при разных формах патологии центральной нервной системы. В то же время, связи с увеличением встречаемости таких психических заболеваний как шизофрения, депрессия и др., активно проводятся исследования по выяснению причины их возникновения, а также методам их устранения [1]. Распространение депрессии связано с тем, что она может быть вызвана заболеваниями щитовидной железы, некоторыми разновидностями рака, такими, как рак поджелудочной железы, толстого кишечника, рак мозга, лимфосаркомой, вирусной пневмонией или гепатитом. Кроме того, есть доказательства того, что люди, перенесшие инсульт или страдающие от болезней Паркинсона или Альцгеймера, легко поддаются депрессии, которая в некоторых случаях поддается лечению антидепрессантами. Вариабельность психических расстройств можно объяснить следующим образом. При действии на центральную нервную систему патогенного фактора, биологического или психологического, нарушается функция отдельных систем нейронов [2]. Вид повреждения определяется природой фактора и устойчивостью групп нейронов. Исход повреждения, таким образом, индивидуален и предсказуем только в незначительной степени. То же касается психопатологических явлений, связанных с расстройством

межнейрональной регуляции [3]. В настоящее время отсутствует единая концепция депрессивных расстройств, что обусловлено различными подходами к данной проблеме в психиатрии, физиологии, психологии и клинической фармакологии. Следует отметить, что депрессия имеет два взаимосвязанных и в то же время достаточно самостоятельных аспекта: объективный, проявляющийся в виде разнообразных физиологических реакций, и субъективный, затрагивающий внутренний мир индивидуума. По исследованиям тревожности и депрессии, проведенные с помощью одного из современных высокоинформативных методов оценки вегетативной регуляции – математического анализа вариабельности сердечного ритма (он позволяет определить вклад симпатического и парасимпатического отделов в общую картину стресса), выяснено, что отрицательные эмоции активируют парасимпатическую, симпатическую системы или вызывают так называемые «переходные процессы» вегетативной регуляции организма [1]. В то же время механизмы реализации депрессивных расстройств на высшие мозговые функции остаются недостаточно изученными и противоречивыми. Исследованиями ученых показано, что при депрессии обнаруживаются те или иные нарушения, дисбаланс нейромедиаторной системы. По одной из теорий, значительное влияние в индукции депрессивных расстройств играет дофаминергическая система [2]. Одним из перспективных путей экспериментального исследования этого вопроса является моделирование депрессии различными способами. Известно, что при влиянии на дофаминовый D<sub>2</sub>-рецептор происходит уменьшение выделения норадреналина, который играет роль в механизме депрессии. Так при снижении концентрации норадреналина и серотонина в ЦНС, увеличении количества бета-2-адренорецепторов индуцируется депрессия [1,2]. В наших экспериментах мы применяли в качестве модели длительное блокирование D<sub>2</sub>-рецепторов галоперидолом (т.н. дофаминблокатором).

**Цель работы** – изучение и оценка изменений в частоте проявления поведенческой депрессии у крыс в тесте «продырявленное поле» (ПП) при блокировании центральных D<sub>2</sub>- рецепторов дофаминергической системы.

**Материал и методы.** Влияние галоперидола оценивалось на 40 самцах половозрелых белых крыс массой 180±15 г. При проведении работы животные содержались в виварии в стандартных условиях. Степень выраженности признаков поведенческой депрессии определялась с помощью стандартной методики – продырявленное поле (ПП) – по поведенческим показателям двигательной (горизонтальная активность – количество пересеченных квадратов) и исследовательской (вертикальная активность – количество стоек и норковый рефлекс – количество заглядываний в норки) активности в течение 4 минут. Также регистрировали неспецифическое поведение животных: вегетативное – по количеству

актов дефекации и уринации, а также частоту и продолжительность груминга. [3]. После контрольного тестирования исходная группа крыс была разделена согласно сигмальному отклонению на подгруппы с исходно высоким, средним и низким уровнями исследовательской активности. Блокирование центральных D<sub>2</sub>-рецепторов головного мозга осуществлялось 3-х дневным внутрибрюшным введением галоперидола в дозе 2,5 мг/кг [4]. Полученные данные обрабатывались общепринятыми статистическими методами. Достоверность различий между группами контроля и опыта определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** По результатам контрольного тестирования исходная группа крыс разделилась на подгруппы с разным уровнем активности следующим образом: половина исходной группы (20 особей) показали средний уровень выраженности исследовательской активности (ИА), что составило  $19,5 \pm 0,68$  поведенческих акта; 30% – высокий уровень ИА ( $8,2 \pm 0,33$ ) и 20% – низкий ИА ( $29,8 \pm 0,91$ ). Интересным оказался тот факт, что подгруппы с исходно средним (ВА) и высоким (ВА) уровнями исследовательской активности не отличались по степени выраженности двигательной активности (ДА): у первой подгруппы крыс она составила  $26,5 \pm 1,06$ , а у второй –  $30,7 \pm 1,23$ . ДА в подгруппе у НА крыс составила  $9,0 \pm 1,07$  пересеченных внешних квадратов.

Блокирование D<sub>2</sub>-рецепторов привело к достоверному уменьшению ИА и ДА в следующих группах контроля: у самцов со средней активностью ИА снизилась на 83,6% и ДА – на 80,4% ( $p_u < 0,01$ ), что указывает на наличие индукции поведенческой депрессии в данной группе животных; с низкоактивных – ИА и ДА на 65,4% ( $p_u < 0,01$ ) и 51,8% ( $p_u < 0,01$ ) соответственно. В группе с исходно высоким уровнем активности достоверных отличий обнаружено не было, возможно, в связи с тем, что животные этой группы проявили признаки наличия психической депрессии уже в контрольных исследованиях, на что указывает выраженный поведенческий дефицит. Также это можно связать с тем, что изменение уровня тревожности у крыс с депрессивным синдромом зависит от исходного тревожно-фобического уровня: у животных с исходно низким уровнем тревожности развитие депрессивной симптоматики сопровождается его повышением, у крыс с исходно высоким уровнем тревожности – снижением.

При изучении динамики изменений неспецифического поведения животных обнаруживаются следующие закономерности. В группах со средней и низкой активностью в контроле наблюдалось угнетение эмоциональности, на что указывало достоверное снижение количества фекальных болюсов в 2 и более раз по сравнению с данными контроля, в группе с ВА количество дефекаций увеличилось в 4 раза. Число актов уринации во всех группах достоверно уменьшилось в 2 и более раза.

Продолжительность груминга под действием галоперидола уменьшилась в группах с высоким и средним уровнями активности в 9,7 и 5,4 раза соответственно. Достоверных отличий у самцов с НТ не обнаружено, что указывает на устойчивость данной субпопуляции.

**Выводы.** Таким образом, результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что блокирование D<sub>2</sub>-рецепторов галоперидолом влияет на исследуемые психодинамические характеристики в неодинаковой степени; проявление признаков депрессивного состояния у крыс в тесте ПП при блокировании D<sub>2</sub>-рецепторов галоперидолом увеличивается; вероятность индукции депрессии, вызванной блокированием D<sub>2</sub>-рецепторов, зависит от исходной степени активности животных. Исходно низкоактивные животные не выявляют чувствительности к снижению активности дофаминергической системы галоперидолом. У исходно среднеактивных крыс при блокировании D<sub>2</sub>-рецепторов галоперидолом наблюдается депрессивно-подобное состояние, что проявляется в выраженном поведенческом дефиците.

Полученные результаты являются фрагментом комплексного психогенетического исследования механизмов индукции психической (поведенческой) депрессии на фоне эмоционального стресса различной этиологии и выраженности.

Список литературы:

1. Щербатых Ю. В., Ивлева Е. И. Психофизиологические и клинические аспекты страха, тревоги и фобий. – Воронеж: Истоки, 1998. – 282 с.
2. Ивлева Е.И., Щербатых Ю.В. Клинико-психопатологические аспекты и нарушения вегетативного гомеостаза при социальных фобиях. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – № 3. – С. 35-38.
3. Талалаенко А.Н., Кривобок Г.К., Черников А.В. и др. О моноамин- и ацидергических механизмах ядер шва в различных тестах тревоги// Физиол.журн.СССР. – 1991. – Т.77. – № 2. – С.119-123.
4. Буреш Я, Бурешова О. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – Москва: Высшая школа, 1991. – 399с.
5. Петров В.И., Григорьев И.А. Методика исследования зоосоциального поведения крыс в психофармакологии. // Экспер. и клинич. фармакология. – 1996. – Т. 59. – №4. – С. 65-69.

## **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ВНУТРЕННЮЮ СТРУКТУРУ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ**

**М.В. Егорова, А.Э.Чугунова, А.Н. Скоропадская**

*Научный руководитель: канд. биол. наук Г.А. Фролова*  
Донецкий национальный университет, г. Донецк, Украина

**Введение.** Влияние стресса на организм по сей день остается одной из актуальных проблем физиологии и медицины. Следует отметить,

что стресс является одним из пусковых факторов в индукции депрессивно-подобных расстройств [1].

Необходимость исследования механизмов возникновения психической или поведенческой депрессии связана со значительным ростом числа людей, страдающих депрессивными расстройствами. Высокая частота встречаемости пограничных нервно-психических расстройств обусловлена возрастанием эмоциональной и информационной нагрузки в условиях ускоряющегося научно-технического прогресса и темпа жизни в целом. Об актуальности проблемы депрессий свидетельствуют эпидемиологические данные: распространенность расстройств депрессивного характера среди населения стран Европы и США составляет сегодня не менее 5-10%. Актуальность этой проблемы в общей медицине, где частота депрессий достигает 22-33% и превосходит такое распространенное заболевание, как артериальная гипертензия, существенно возрастает [2]. Установлены причины возникновения многих заболеваний, в том числе и депрессивных расстройств [3]. Однако имеющиеся сведения о них требуют дополнений и уточнений, поскольку очевидно, что существуют факторы, обуславливающие индукцию данного заболевания в определенных условиях у одних людей и устойчивость к тому же воздействию у других.

Для исследования частоты возникновения депрессии у животных широко используют различные поведенческие тесты, одним из которых является тест принудительного плавания или тест Порсолта. Ключевое значение в интерпретации результатов данного теста отводится изменениям во внутренней структуре принудительного плавания в ответ на различные воздействия.

**Цель работы.** Изучить влияние иммобилизационного стресса на внутреннюю структуру принудительного плавания.

**Материал и методы.** Исследования проводились на 40 беспородных белых самцах крыс массой  $190 \pm 10$  г. При тестировании крысы опускались в белый пластиковый цилиндр высотой 60 см и диаметром 50 см, в который была налита вода (температура  $27-28^{\circ}\text{C}$ ) таким образом, чтобы животное не имело возможности опираться задними конечностями или хвостом на дно цилиндра. Длительность теста составляла 6 мин, в течение которых регистрировалось поведение животных. Поведенческими показателями служили: количество и время периодов полной неподвижности. Под неподвижностью подразумевалось полное отсутствие плавательных движений при пассивном удержании животного на воде. Для характеристики временной структуры процесса подсчитывали число периодов неподвижности разной длительности, группируя их по четырем основным диапазонам: менее 6 секунд, от 6 до 18, от 18 до 36 и более 36 секунд. Учитывалось так же количество фекальных болюсов.

Иммобилизационная модель стресса представляла собой помеще-

ние экспериментального животного в индивидуальную пластиковую клетку-пенал на 2 часа в течение 10 дней. На 10-е сутки животное проходило повторное тестирование в условиях теста Порсолта. Для оценки достоверности различий между результатами контрольных исследований и для оценки достоверности отличий между опытными и контрольными данными использовался U-критерий Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** В результате контрольного тестирования установлено, что суммарное время неподвижности животных в тесте Порсолта составляет  $140,2 \pm 8,10$  секунд, при этом, общее количество периодов замираний равно  $9,7 \pm 0,35$  периода. При рассмотрении внутренней структуры (замираний по временным диапазонам) поведения животных в условиях используемого теста установлено, что доля «коротких» замираний (длительностью менее 6 секунд) составила 36,1% от общего количества замираний; доля замираний «среднего» диапазона ( $6 < t < 18$  и  $18 < t < 36$ ) составила 37,1 и 19,6% соответственно, а доля «длинных» – 7,2%. Количество фекальных болюсов, отражающее уровень эмоциональности животных, составила  $4,9 \pm 0,27$  болюса.

Таким образом, в условиях контроля исследуемая выборка характеризуется величиной суммарного времени неподвижности, равной 38,9% от суммарного времени эксперимента (6 минут). Количество периодов неподвижности величиной до 6 и от 6 до 18 секунд в контрольных условиях практически одинаково –  $3,5 \pm 0,27$  и  $3,6 \pm 1,17$  замираний соответственно. Относительно замираний длительностью более 36 секунд, то в исходных условиях оно было минимальным –  $0,7 \pm 0,13$ .

При анализе результатов, полученных после влияния иммобилизационного стресса, установлено, что данная модель стресса не оказала влияния на суммарное время неподвижности в тесте Порсолта ( $139,7 \pm 11,04$  секунд в экспериментальном тестировании). Однако увеличилось суммарное количество периодов замираний в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) с  $9,7 \pm 0,35$  до  $14,6 \pm 0,76$  периодов. Причем данный эффект произошел за счет увеличения частоты коротких периодов неподвижности в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ) с  $3,5 \pm 0,27$  до  $8,2 \pm 0,49$  периодов. Абсолютное численное значение периодов замираний по остальным временным диапазонам достоверно не отличалась от контрольных значений. Однако при рассмотрении долевого представительства периодов неподвижности разной длительности выявлены существенные отличия от результатов, полученных в контрольном тестировании. Так, иммобилизационный стресс существенно увеличил долю замираний длительностью более 6 секунд ( $p < 0,01$ ) с 36,1 до 56,2% и сократил доли замираний в диапазонах  $18 < t < 36$  и  $t > 36$  от 37,1 до 19,3% ( $p < 0,01$ ) и 7,2 до 2,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Кроме того, установлено угнетение эмоциональности вследствие воздействия иммобилизационного стресса, что проявилось в сокраще-

нии частоты дефекаций с  $4,9 \pm 0,27$  до  $2,0 \pm 0,25$  фекальных болюса ( $p_u < 0,05$ ).

Кроме того, существенно изменились корреляционные связи между показателями поведения в используемом тесте. Так, отсутствовавшие в контрольных исследованиях зависимости между показателем суммарного времени неподвижности и суммарным количеством периодов замираний, а так же частотой неподвижностей в диапазоне  $6 < t < 18$  и  $18 < t < 36$  сек. составили 0,58 ( $p < 0,01$ ), 0,35 ( $p < 0,05$ ) и 0,72 ( $p < 0,01$ ) соответственно.

**Вывод.** Таким образом, можно сделать вывод о том, что иммобилизационный стресс оказывает существенное влияние на внутреннюю структуру принудительного плавания, а именно – увеличивает долю коротких периодов неподвижности. Однако не изменяет суммарного времени неподвижности, что является маркерным показателем уровня депрессивности животных в тесте Порсолта.

Список литературы:

1. Арушанян Э.Б. Дофаминергические механизмы мозга и депрессия / Э.Б.Арушанян // Журн. невропатол. и психиатр. – 1987. – Т.87. – В.6. – С. 925-931.
2. Benes B., Benesova O., Frankova S., Tikal K. Behavioural and biochemical characteristics of rats genetically selected for high and low activity and defecation rates.// 2nd Intern. Congress of C. I. A. N. S. Prague, Abstracts. – 1975. – V. 1. – P.249-253.
3. Горелова Э.В. Особенности динамики некоторых компонентов зоосоциального поведения крыс в зависимости от характера пространственно-моторной асимметрии // Ученые записки ТНУ. – 2002. – Т.14 (53). – № 2В. – С.87-91.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ В ЭКССУДАТЕ, ПОЛУЧЕННОМ МЕТОДОМ «КОЖНОГО ОКНА»**

**Е.А. Ермаков**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. В. В. Климов*  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** Атопический дерматит (АтД) является одной из наиболее распространенных форм аллергического поражения кожи. Показатель распространенности АтД растет во всем мире. Распространенность АтД в детской популяции составляет до 15-30%, во взрослой – до 2-10% [1]. Иммунопатогенез АтД – многоэтапный и сложный процесс, полностью не изученный до настоящего времени и требующий дальнейшего более подробного исследования.

АтД – хроническое воспалительное заболевание кожи, развивающееся по IgE-зависимому механизму, патогенез которого связан с дис-

балансом иммунорегуляторных субпопуляций в сторону поляризации Th2 и соответствующим изменением их цитокинового профиля.

Исследование цитокинового профиля при АД позволяет оценить характер воспаления, а также назначить соответствующую противовоспалительную терапию.

**Цель работы.** Определить концентрацию IL-4, IL-10, IL-17 и IFN- $\gamma$  в бесклеточной фракции экссудата «кожного окна» при atopическом дерматите в разные стадии болезни и в разных участках кожи.

**Материал и методы.** Концентрация цитокинов определялась в бесклеточных кожных экссудатах, получаемых согласно патенту № 1534395 на изобретение «Способ диагностики аллергического диатеза» В.В. Климова, Т.В. Кошовкиной, В.К. Раткина и А.А. Денисова (1993) и медицинской технологии «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при atopическом дерматите в стадии ремиссии» ФС №2010/217 (2010) [2, 3]. Обследовано 59 больных АД и 10 здоровых добровольцев. Диагноз АД устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины, кожного аллергологического тестирования, содержания IgE. Степень тяжести заболевания устанавливалась с учетом индекса SCORAD.

Переднюю сторону предплечья дезинфицировали спиртом. Затем в средней трети ладонной поверхности предплечья с помощью стерильного скальпеля удаляли верхний слой эпидермиса, не затрагивая более глубокие слои кожи. Удалив роговой слой на участке кожи площадью 0,5x0,5 см образовывалась поверхность с характерным блеском. Слой шиповатых клеток, базальных клеток и базальная мембрана эпидермиса оставались интактными. На скарифицированный участок помещали камеру объемом 1,0 мл, предварительно заполненную с помощью шприца стерильной средой 199. Камеру фиксировали на коже с помощью лейкопластыря. Круговая обвязка предплечья лейкопластырем обеспечивала наиболее надежную фиксацию камеры.

Через 6 часов камера снималась, ее содержимое пипеткой собиралось и переносилось в пробирку. После центрифугирования экссудата получался супернатант, который в дальнейшем использовался для определения цитокинов.

С этой целью использовался твердофазный ИФА с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Основным реагентом набора являются моноклональные антитела к определяемому цитокину, иммобилизованные на поверхности лунок полистирольного планшета. Другой тип моноклональных антител к независимому эпитопу молекулы цитокина находится в наборе в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом является конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. После нескольких стадий инкубации и отмывок, количество связанного конъюгата с пероксидазой хрена, определяют цвет-

ной реакцией с использованием субстрата для пероксидазы хрена – перекиси водорода. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации определяемого цитокина. Активность связанной пероксидазы измеряют с использованием автоматического фотометра для микропланшетов.

Для определения продукции IL-4, IL-10, IL-17 и IFN- $\gamma$  были использованы наборы реагентов «ИЛ-4-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-10-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-17-ИФА-БЕСТ» и «гамма-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Постановку ИФА проводили в соответствии с методическими рекомендациями производителя.

Анализ результатов ИФА проводили на микропланшетном ридере Multiscan EX («Labsystems», Финляндия). Расчет концентрации цитокинов осуществлялся по калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ «SPSS». Для представления количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, использовались описательные статистики: Me (медиана), Q1 (1-й квартиль (25%)) и Q3 (3-й квартиль (75%)). Для всех имеющих выборки данных применялись непараметрические критерии Краскал-Уолиса и Манна – Уитни.

Также была исследована зависимость концентраций цитокинов от конкретных участков кожи (условно здорового или лихенифицированного), на которые устанавливались камеры. Сделан анализ, где учитывались данные по содержанию цитокинов кожного экссудата в разных местах установки камеры.

**Результаты и обсуждение.** В периоде ремиссии сохраняется, в основном, та же направленность в отклонениях в содержании цитокинов, что была отмечена в периоде обострения. Наблюдаются высокие уровни IL-4 и IL-10, при этом снижение IFN- $\gamma$  в стадию ремиссии более значительное и достоверно отличается по отношению к обобщенной группе больных АД в остром периоде. Эти данные согласовываются с литературным источником [1].

Далее для исследования зависимости концентраций цитокинов от конкретных участков кожи (условно здорового или лихенифицированного), на которые устанавливались камеры, сделан анализ, где учитывались данные по содержанию цитокинов кожного экссудата в разных местах установки камеры.

В результате исследования было установлено, что место установки камеры влияет только на IL-10, содержание которого существенно возрастает в очагах лихенификации по сравнению со здоровыми участками кожи. Это согласовывается с особенной ролью IL-10 в аллергических процессах. IL-10 вырабатывается несколькими видами клеток (Th2, Tr1,

дендритные клетки и др.). По-видимому, многие из них вовлечены в процессы ремоделирования кожи.

#### **Выводы:**

1. В периодах обострения и ремиссии АД отмечается повышение IL-4 и снижение IFN- $\gamma$ . При этом снижение IFN- $\gamma$  в стадию ремиссии более значительное и достоверно отличается по отношению к обобщенной группе больных АД в остром периоде.

2. Место установки камеры влияет только на IL-10, содержание которого существенно возрастает в очагах лихенификации по сравнению со здоровыми участками кожи.

#### **Список литературы:**

1. Atopic Dermatitis / Bernice R Krafchik // eMedicine, Jan 19, 2010 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/1049085-overview>
2. Медицинская технология «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при atopическом дерматите в стадии ремиссии» ФСН№2010/217 от 10.06.2010// Климов В.В., Денисов А.А., Фирсова Е.К, Саликова Т.И., Загрешенко Д.С.
3. Пат. 1534395 РФ. Способ диагностики аллергического диатеза / Климов В.В., Кошовкина Т.В., Раткин В.К. и др.; опублик. 10.09.1993.
4. Ключевые цитокины профиля Th1 и Th2 в кожном экссудате при atopическом дерматите / Д. С. Загрешенко // "Науки о человеке" // Сибирский государственный медицинский университет – Томск, 2007. – 273 с.

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУТОКСИМА В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

**Р.В. Еселевич**

*Научный руководитель: д-р мед. наук А.Н. Липин*

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

**Актуальность.** Имеется значительное количество работ, свидетельствующих о важной роли иммунологических сдвигов в патогенезе гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. В то же время развитие методов иммунодиагностики и появление новых иммуностропных препаратов позволяют не только обеспечить раннее выявление соответствующих нарушений, уровень дефекта в иммунной системе, но и проводить своевременную, направленную терапию этих расстройств.

Неспособность организма к локализации инфекции и адекватному выведению токсинов вследствие патогенетических особенностей сахарного диабета увеличивает в несколько раз вероятность летального исхода у этих больных [1-4]. Это послужило основанием для изучения иммунореактивности в раннем послеоперационном периоде у больных

сахарным диабетом в фазе декомпенсации с синдромом диабетической стопы.

**Цель работы.** Улучшить результаты хирургического лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы.

**Материал и методы.** Обследовано и пролечено 108 больных сахарным диабетом 2 типа с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, из них 75 (70%) женщин и 33 (30%) мужчин. Средний возраст больных  $62,0 \pm 4,0$  г. Длительность заболевания сахарным диабетом составляла от 5 до 29 лет.

Иммуностимулирующая терапия (сверх базового лечения) проводилась 38 пациентам с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, которые получали в комплексе терапевтических мероприятий Глутоксим.

Оставшиеся 70 пациентов, получали базовое лечение, включающее оперативное и консервативное лечение без использования иммунокорректирующих лекарственных средств, и составили контрольную группу. Базовое лечение было единым для всех групп и соответствовало приказу МЗ РФ от 20 ноября 2006 г. № 767 «Стандарт медицинской помощи больным с синдромом диабетической стопы (при оказании специализированной помощи)». Кроме собственно СД, пациенты также страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы (хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркты миокарда в анамнезе, нарушения ритма, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гипертоническая болезнь, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) в 89,5% наблюдений, церебро-васкулярной болезнью (60,3%), диабетическими нефропатиями, ретинопатиями и нейропатиями в 64,1%, 85,1% и 88,8% случаях соответственно.

**Результаты и обсуждение.** В состоянии иммунного статуса нами были выявлены следующие особенности, характерные для данной патологии: снижено число лимфоцитов всех популяций. Выявлена сниженная лимфокиновая функция обеих Т-субпопуляций. В 85% случаев в клеточном звене отмечается сдвиг вправо ИРИ за счет дефицита числа Т-цитотоксических (CD8+) лимфоцитов. В 15% наблюдается сдвиг ИРИ влево за счет избытка Т-цитотоксических лимфоцитов на фоне дефицита В-лимфоцитов. В единичных случаях выявляется усиление активности звена естественных киллеров на фоне снижения резервов лимфокиновой функции и недостаточной эффективности нейтрофильного фагоцитоза. Снижена защита эффекторных цитотоксических клеток. В фагоцитозе ослаблена кислород-зависимая функция процессов фагоцитарного переваривания; фагоцитарное переваривание замедлено. Выявлена повышенная активность выработки кислородных радикалов. Гуморальный ответ напряжен: повышено количество антител IgG и IgA. Рас-

пад и элиминация иммунных комплексов в большинстве случаев оказались неэффективны.

В частности, у больных отмечалась относительная и абсолютная лимфопения  $18,78 \pm 1,62\%$  и  $1430,3 \pm 112,0$  в мкл соответственно. Снижение количества лимфоцитов, очевидно, было связано с преимущественным уменьшением количества клеток, имеющих фенотип CD3+, относительное количество которых составило  $67,38 \pm 3,2\%$ , а абсолютные значения соответствовали  $785,0 \pm 76,0$  в мкл. Кроме того, нами зафиксировано также и снижение относительного до  $25,86 \pm 0,5\%$  и абсолютного до  $461,0 \pm 45,3$  в мкл количества Т-хелперов.

Применение глутоксима в комплексной терапии пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы при сахарном диабете позволило получить следующие результаты. Количество пациентов с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа снизилось до 15% (исходно составляло 40%). Компенсации сахарного диабета удалось достичь у 75% больных (исходно 23%).

У пациентов этой группы, очищение раны наступило в среднем на  $13,0 \pm 2,4$  день, гранулирования раны удалось добиться у 70% пациентов, которое наступило, в среднем, на  $24,0 \pm 3,1$  день; полная эпителизация раны достигнута у 72% пациентов в среднем за  $33 \pm 8$  дней. Осложнения течения раневого процесса выявлены у 20% больных. Рецидивы гнойно-некротического процесса произошли у 28%. Малых ампутаций на стопе выполнено 66%. Средние сроки госпитализации пациентов этой группы составили  $36 \pm 4$  дней.

На фоне иммуностропного лечения глутоксимом благоприятное клиническое течение сопровождалось положительной динамикой и иммунологических показателей.

После завершения курса отмечалось достоверное увеличение относительного количества лимфоцитов с  $18,3 \pm 3,1\%$  до  $25,51 \pm 4,93\%$ , а абсолютных показателей до  $2000 \pm 373$  в мкл. (исходно  $1300,0 \pm 321,0$ ), преимущественно за счет клеток, имеющих фенотип CD3+, значения которых возросли с  $703,0 \pm 65,2$  до  $1503,93 \pm 96,8$  в мкл. Кроме того, отмечался рост абсолютного числа CD4+ лимфоцитов с  $379,0 \pm 98,1$  в мкл. до  $803,5 \pm 54,2$  в мкл., а также значений CD8+ клеток, количество которых увеличилось с  $349 \pm 56$  до  $742,9 \pm 45,2$  в мкл. Следует отметить, что дополнительно нами было отмечено снижение относительного числа В лимфоцитов: с  $14,86 \pm 4,3\%$  до  $8,8 \pm 1,17\%$ .

Не выявлено достоверной разницы и в оценке количества натуральных киллеров, однако выявлено снижение уровня клеток, экспрессирующих рецептор к IL-2 (CD25+), а также снижение (хотя и не достоверное) CD95 - маркера готовности лимфоцитов к запуску активационного апоптоза.

Учитывая механизм действия глутоксима сложно было ожидать его воздействия на фагоцитарное звено. Так и получилось, каких-либо значимых изменений в этих звеньях отмечено не было.

Исследование уровня иммуноглобулинов сыворотки крови пациентов первой группы показало, что по окончании курса терапии отмечалось достоверное снижение значения Ig G с  $21,31 \pm 2,1$  мг/мл до  $13,92 \pm 3,4$  мг/мл и увеличение Ig A с  $0,4 \pm 0,3$  мг/мл до  $3,04 \pm 0,67$  мг/мл, IgM с  $0,9 \pm 0,02$  мг/мл до  $1,8 \pm 0,2$  мг/мл. С удивлением для себя мы обнаружили достаточно высокий исходный уровень IgE ( $173,04 \pm 175,1$ ) с низкой плотностью распределения. Хотя в конце исследования уровень достоверно упал до  $108,41 \pm 121,64$  в мкл.

Одним из главных эффектов глутоксима оказалось достоверное индуцирование наработки естественных интерферонов ( $\alpha$  и  $\gamma$ ) и снижение до 0 фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -TNF), который, как известно, является многофункциональным провоспалительным цитокином.

Также изменились и показатели клинического анализа крови.

Достоверно снизился уровень лейкоцитов с  $12,29 \pm 4,37$  до  $7,21 \pm 0,41$  в мкл и повысился уровень гемоглобина с  $116,19 \pm 2,17$  до  $122,60 \pm 3,23$  в мкл. Динамика данных показателей не может быть связана исключительно с действием препарата, однако темпы снижения лейкоцитоза и коррекции анемии превосходят таковые в контрольной группе.

**Выводы.** У пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы имеются клинические признаки вторичной иммунной недостаточности, которые характеризуются вялым течением воспалительного процесса, длительно сохраняющимися проявлениями полиорганной недостаточности; слабо выраженными проявлениями синдрома системного воспалительного ответа. Клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы сопровождаются изменениями лабораторных иммунологических показателей: наличием относительной и абсолютной лимфопении; снижением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4+ лимфоцитов, а также показателей фагоцитоза.

Включение в программу комплексного лечения больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы иммунокорректирующих препаратов способствует более благоприятному течению воспалительного процесса, снижению частоты «высоких» ампутаций и сокращению сроков лечения.

Список литературы:

1. Егоренков, М.В. Иммунокоррекция при хирургическом лечении осложненных форм синдрома диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук / М.В. Егоренков. – СПб., 2002. – 134 с.

2. Коган А.Х. Фагоцитзависимые кислородно–свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней / А.Х. Коган // Вестник РАМН. – 1999. – № 2. – С. 2–10.
3. Jirkovská, A. Analysis of the inflammation reaction and selected indicators of immunity in patients with an infected diabetic ulcer / A. Jirkovská [et al.] // Cas. Lek. Cesk. – 2002. – № 141, Vol 15. – P. 483–486.
4. Top, C. Phagocytic activity of neutrophils improves over the course of therapy of diabetic foot infections / C.Top et al. // J.Infect. – 2007. – № 55, Vol 4. – P. 369–373.

## **ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС СО СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Л.А. Кокоев**

*Научный руководитель д-р мед. наук, проф. Л.З. Болиева*

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

**Введение.** Неблагоприятная экологическая обстановка в настоящее время обуславливает актуальность изучения патогенетических механизмов воздействия вредоносных факторов на организм человека. Одним из наиболее токсичных среди воздействующих на человека тяжелых металлов считается свинец [2]. Несмотря на значительное число исследований, механизмы повреждающего действия свинца до конца не изучены. В качестве возможного механизма обсуждается способность свинца усиливать процессы перекисного окисления липидов [1].

**Цель исследования** – изучение системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при свинцовой интоксикации.

**Материал и методы.** Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар. Свинцовую интоксикацию вызывали путем перорального введения через зонд ацетата свинца в дозе 10 мг/кг веса ежедневно в течение 4 недель. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах и по концентрации перекисей липидов в сыворотке крови. Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Данные параметры исследовали через 4 недели после начала введения свинца.

**Результаты исследования.** В группе, получавшей ацетат свинца, наблюдалась активация процессов липопероксидации, что выражалось в повышении концентрации в эритроцитах малонового диальдегида (МДА) на 50,9% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой интактного контроля, при этом концентрация перекисей липидов в сыворотке крови значимо не отличалась от группы интактного контроля. Значимые изменения наблюдались в системе антиоксидантной защиты у животных, получавших ацетат свинца: активность каталазы в эритроцитах снизилась на

36,74% ( $p < 0,05$ ), тогда как активность супероксиддисмутазы (СОД) повысилась на 7,77% ( $p < 0,05$ ), по сравнению со значениями группы интактного контроля.

**Выводы:** Таким образом, свинцовая интоксикация вызванная введением ацетата свинца в дозе 10 мг/кг веса в течение 4 нед. приводит к развитию оксидативного стресса. Повышение активности антиоксидантных ферментов можно объяснить компенсаторной реакцией системы ПОЛ-АОЗ на действие свинца.

Список литературы:

1. Свинец и окислительный стресс. / Трахтенберг И. М., Короленко Т. К., Утко Н. А. // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – №4. – С. 50-54.
2. Lead toxicity. / Gidlow D. A. // *Occupational Medicine*. – 2004. – P. 54:76–81

## ИЗУЧЕНИЕ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СУПЕРПАРАМАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА С МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫМ УГЛЕРОДНЫМ СЛОЕМ

**К.А. Кофанова, М.Ю. Санников, П.Е. Бушлатов**

*Научный руководитель: канд. мед. наук О.Ю. Бородин,  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

**Введение.** Одним из главных направлений развития клинической МР-томографии является применение контрастных препаратов с патофизиологически обоснованными особенностями биокинетики. До настоящего времени в исследованиях использовались контрастные вещества, основанные на соединениях-парамагнетиках, представляющих собой неметаболизируемые органические комплексы  $Gd^{3+}$  и  $Mn^{2+}$ . В T1-взвешанном режиме визуализации данные препараты усиливают интенсивность сигнала в местах своего накопления за счет укорочения времени спин-решеточной релаксации. Сейчас в практику МРТ входят и суперпарамагнитные контрастные препараты на основе оксидов железа, подавляющие интенсивность T2-взвешенного изображения от нормальной ткани за счет укорочения времени релаксации соседних атомов водорода. Микрочастицы  $Fe_2O_3$ , размером менее 20 мкм, активно применяют для визуализации ретикулоэндотелиальной системы печени, а так же для контрастированной МР-лимфографии. Но из-за больших размеров кинетика данных частиц в организме определяется главным образом механическими свойствами, а не наличием на поверхности соответствующих биологически активных молекул. К тому же биоразрушение таких молекул – достаточно длительный процесс [1].

Поэтому в настоящее время особый интерес представляет возможность использования в качестве контраста для МРТ наночастиц железа размером 1–10 нм, созданные по аналогии с препаратами

USPIO, которые используются для визуализации печени, так как долго циркулируют в крови и захватываются купферовскими клетками, что является эффективным в диагностике объемных образований и вторичных изменений печени [3].

**Цель работы:** изучение визуализационных возможностей поверхностно модифицированных суперпарамагнитных наночастиц железа с мономолекулярным углеродным слоем.

**Материал и методы.** Исследования проводились на МРТ-сканере Toshiba Vantage с напряженностью магнитного поля 1,5 Т.

Для исследования использовались 3 контрастных препарата карбонизированных наночастиц Fe, взвешенных в растворе полиэтиленгликоля (PEG):

- 1) Fe@C;
- 2) 4 – карбоксифенил (гидрофильный);
- 3) 4 – гексилфенил (липофильный).

Карбонизированные наночастицы получали путем поверхностной модификации. Было получено 3 соединения: наночастицы, покрытые углеродом, наночастицы железа, содержащие группировки COOH (карбофенил) и C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (гексофенил). В России нет аналогов данных препаратов. Карбонизированные наночастицы синтезированы в Екатеринбургском университете. Контрастные препараты были созданы в Томском Политехническом университете на кафедре органического синтеза.

Изучение потенциальной эффективности контрастирования МР-изображений изучаемыми веществами на T1- и T2-взвешенных изображениях проводили с помощью релаксивности - величине, обратно пропорциональной времени релаксации.

Указанный параметр измеряли в экспериментах с фантомами. Рассчитывали величину релаксивности для каждого фантома в T1- и T2-взвешенных изображениях и рассчитывали величину R1 и R2 всего раствора путем линейной интерполяции.

Релаксивность R1 определяли методом «инверсия-восстановление»: в режиме turbo-spin-echo с инверсией-восстановлением при времени TI = 11 мс – 1500 мс, TR = 2000 мс, TE = 10 мс, толщина среза 10 мм.

Аппроксимация кривых проводилась с использованием зависимости  $S = A + A_1 \cdot (1 - 2 \cdot \exp(-TI/t_1) + \exp(-2000/t_1))$ .

Релаксивность R2 определяли в режиме Turbo-Spin-Echo при фиксированном времени TR = 5000 мс и при изменении времени эхо TE = 60 – 120 мс, толщина среза 10 мм. Аппроксимация кривых проводилась с использованием зависимости  $y = A_1 \cdot \exp(-x/t_1) + y_0$ .

Для изучения кинетики контрастных препаратов в организме проводились эксперименты на животных. Исследования были выполнены

на 6 мышах-самках, массой 20-25 г, с экспериментальной опухолью Эрлиха в мягких тканях бедра, с введением 1 мл Fe@C, концентрацией 0,1 мг/мл непосредственно в опухоль и внутривенно. Также проводились исследования на 5 крысах-самцах породы Vistar, весом 270 – 310 г, с внутривенным введением 1 мл контрастных препаратов Fe@C, Fe@C-COOH, Fe@C-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> концентрацией 0,1 мг/мл.

Для обеспечения неподвижности использовался наркозный препарат Золетил-100 – препарат для общей анестезии. После проведения анестезии животных фиксировали в положении на спине и помещали в центр магнитного поля томографа. Для исследования использовалась жесткая катушка для позвоночника с высоким соотношением уровня сигнал/фон.

С учетом преобладания суперпарамагнитных свойств исследуемых препаратов динамика изменений интенсивности МР-изображения оценивалась преимущественно в T2-взвешенном режиме по протоколу Turbo-Spin-Echo при фиксированном времени TR = 3500 мс и при изменении времени эхо TE = 60 – 120 мс, толщина среза 10 мм.

Общая продолжительность сканирования составляла от 40 до 60 минут. Сначала выполнялась нативная МРТ, без введения контрастного препарата, затем крысам внутривенно вводился контрастный препарат и сканирование продолжалось.

Для сравнительной оценки контрастирующей активности использовалось отношение контраст-фон (CNR), рассчитываемое для печени. CNR рассчитывалось как отношение интенсивности области интереса (ткань печени) к величине стандартного отклонения от фона [1, 2, 3].

**Результаты и обсуждения.** При проведении релаксометрии, были получены следующие результаты: релаксивность R1 для Fe@C составляет 13,294 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, для 4 – карбоксифени (гидрофильный) – 3,153 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, для 4 – гексилфенил (липофильный) – 91,558 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, для Feridex (SPIOs) – 10 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, для Combidex (USPIOs) – 15 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>. Релаксивность R2 для Fe@C составляет 130 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, для 4 – карбоксифени (гидрофильный) – 38,16 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, для 4 – гексилфенил (липофильный) – 362,26 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, для Feridex (SPIOs) – 104 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, для Combidex (USPIOs) – 97 мМ<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>. Соотношение R2/R1 для Fe@C составляет 9,78, для 4 – карбоксифени (гидрофильный) – 12,1, для 4 – гексилфенил (липофильный) – 3,96, для Feridex (SPIOs) – 10,4, для Combidex (USPIOs) – 6,5.

Высокая релаксивность указывает на лучшее взаимодействие контрастных средств с соседствующими протонами воды. Это результат быстрой релаксации протонов и усиления сигнала. Если вещество имеет высокую релаксивность, то теоретически возможно понизить дозу контрастного агента с сохранением эфффекта релаксации.

Таким образом, исходя из полученных данных, видно, что наибольшей релаксивностью R1 обладает липофильное контрастное вещество 4-гексилфенил, наименьшей – гидрофильный препарат 4-карбоксифенил. Также все контрастные препараты имеют высокую релаксивность R2, причем у контрастного вещества 4-гексилфенил она значительно выше. Контрастные препараты Feridex (SPIOs) и Combidex (USPIOs) синтезированы в США, данные взяты из литературы и представлены в работе для сравнения [3].

Также важно соотношение R2/R1, показывающее во сколько раз релаксивность R2 превышает релаксивность R1. Чем больше данное отношение, тем в большей степени контрастное вещество подавляет интенсивность T2-взвешенных изображений, при отсутствии значимого эффекта на T1-взвешенных изображениях. Наибольшим соотношением R2/R1 обладает гидрофильное вещество 4-карбоксифенил, наименьшим – липофильный препарат 4-гексилфенил.

Изучение кинетики контрастных препаратов производилось в пилотных экспериментах на животных. При введении карбонизированных наночастиц железа мышам с экспериментальной опухолью Эрлиха непосредственно в строму опухоли, отмечалось хорошо визуализируемое подавление T2-взвешенного изображения центральной кистозной области практически до уровня фона.

При введении контрастных препаратов крысам было также установлено легко визуализируемое подавление интенсивности T2-взвешенного изображения практически до уровня фона во всем объеме распространения контрастных препаратов.

Зависимость изменения параметра сигнал/шум от времени различаются у исследуемых контрастных препаратов. Так, исходя из полученных данных, можно предположить, что вещества Fe@C и 4-карбоксифенил кумулируются в печени на 3 и 21 минуте соответственно, тогда как контрастный препарат 4-гексилфенил циркулирует в крови в течение всего времени проведения исследования.

#### **Выводы.**

1. Релаксивность поверхностно модифицированных растворов Fe@C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOH, Fe@C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> отличается от релаксивности Fe@C, поверхностная модификация изменяет параметры фармакокинетики;
2. Полученные контрастные препараты Fe@C, Fe@C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOH, Fe@C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> наиболее эффективно влияют на время T2-релаксации, что позволяет их отнести к суперпарамагнитным T2-негативным контрастным соединениям;
3. Соединение Fe@C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> скорее всего достаточно стойкое и длительно циркулирует в крови;
4. Требуется дальнейшее детальное статистическое исследование полученных результатов.

5. Экспериментальные животные не погибли в рамках пилотных испытаний после проведенного исследования, следовательно контрастные препараты вероятнее всего безопасны, однако требуется дальнейшее детальное исследование токсичности.

Список литературы:

1. Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Ермаков А.Е., Федущак Т.А., Постников П.С., Антипов С.А., Усов В.Ю. Возможность применения суперпарамагнитных поверхностно карбонизированных наносфер в качестве контрастного препарата для T2-взвешенных МР-томографических исследований. // Медицинская визуализация. Спец.выпуск. – 2009. – С. 69-70.
2. Чижиков В.И. Практикум по магнитному резонансу / В.И. Чижиков. – СПб.: Изд. С.-Петербургского университета, 2009. – 254 с.
3. Jin Hyung Lee, Sarah P. Sherlock, Masahiro Terashima. High-contrast in vivo visualization of microvessels using novel FeCo/GC magnetic nanocrystals. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2008 62:1497 – 1509 (2009).

## **ВЛИЯНИЕ ЛЕУКОМИЗИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ БАЗАЛЬНОГО И СТИМУЛИРОВАННОГО АДРЕНАЛИНОМ ЛИПОЛИЗА**

**С.И. Ледюкова**

*Научный руководитель: канд. фарм. наук. А.Н. Мелентьева*  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, продолжают оставаться наиболее частой причиной инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах [2]. С целью расширения ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики атеросклероза, учеными АО "Научно-производственный центр "Фитохимия" был разработан антиатеросклеротический препарат на основе сесквитерпенового лактона – леукомизина, выделенного из полыни беловой (*Artemisia leucodes* Schrenk). Ранее был показан гиполипидемический эффект данного препарата [1], однако механизм его действия остается неизвестным.

Одним из механизмов гиполипидемического действия никотиновой кислоты, которую уже более 40 лет применяют для лечения дислипидемии, является ингибирование липолиза и снижение содержания свободных жирных кислот (СЖК) в крови, что, в свою очередь, ведет к снижению уровня атерогенных липопротеинов низкой плотности.

**Цель работы.** Исследование влияния леукомизина на интенсивность базального и стимулированного адреналином липолиза.

**Материал и методы.** Эксперименты проводили на 60 белых беспородных крысах-самцах весом 220-240 г, которых содержали в стандартных условиях вивария.

Об интенсивности базального липолиза судили по содержанию СЖК в сыворотке крови крыс после введения препаратов. Для определения интенсивности липолиза, стимулированного адреналином, животным внутрибрюшинно вводили адреналин в дозе 1,5 мг/кг за 30 минут до введения препаратов. Леукомизин вводили перорально в дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали никотиновую кислоту в дозе 25 мг/кг. Через 30 минут после введения исследуемых веществ животных выводили из эксперимента  $\text{CO}_2$ -асфиксией и в сыворотке определяли содержание СЖК по методу W. Duncomb (1964) [3]. Метод основан на способности медных солей свободных жирных кислот специфически взаимодействовать с диэтилдитиокарбоматом (ДЭДК) натрия. Образующийся окрашенный продукт реакции имеет максимум поглощения при длине волны 435 нм. Количество жирных кислот вычисляли с помощью стандартного 0,5 мМ раствора пальмитиновой кислоты в хлороформе.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни с определением средней арифметической ( $M$ ) и ее стандартной ошибки ( $m$ ).

**Результаты и обсуждения.** В ходе изучения влияния леукомизина на интенсивность базального липолиза установили, что исследуемый препарат в дозах 10 и 25 мг/кг в 1,6 и 2,6 раза снижал уровень СЖК в сыворотке крови ( $0,49 \pm 0,03$  мМ и  $0,29 \pm 0,02$  мМ) в сравнении с контролем ( $0,79 \pm 0,08$  мМ). Никотиновая кислота уменьшала содержание СЖК в 2,4 раза ( $0,33 \pm 0,03$  мМ). Таким образом, леукомизин и никотиновая кислота в дозе 25 мг/кг в равной степени ( $p < 0,05$ ) снижали интенсивность базального липолиза в сыворотке крови.

В следующей серии экспериментов исследовали влияние леукомизина на липолиз, стимулированный адреналином. В результате выявили, что через 30 минут после инъекции адреналина уровень СЖК увеличился в 1,8 раза ( $0,92 \pm 0,07$  мМ) в сравнении с показаниями контрольной группы животных ( $0,53 \pm 0,03$  мМ).

Никотиновая кислота препятствовала повышению концентрации СЖК под действием адреналина, снижая их уровень до показателей нормы ( $0,57 \pm 0,04$  мМ).

Предварительное введение леукомизина в дозах 10 и 25 мг/кг сопровождалось угнетением процесса липолиза ( $p < 0,05$ ). При этом показатели содержания СЖК в сыворотке крови оставались выше нормы соответственно на 20 и 34% ( $0,72 \pm 0,04$  мМ и  $0,64 \pm 0,03$  мМ).

В результате экспериментов установили, что введение леукомизина животным в дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг снижает уровень СЖК в сыворотке крови подобно классическому гиполипидемическому препарату никотиновой кислоте. Этот эффект может лежать в основе одного из механизмов его гиполипидемического действия.

Известно, что никотиновая кислота ингибирует липолиз, взаимодействуя с рецептором GPR109A на адипоцитах. Это приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению уровня цАМФ и активности гормональночувствительной липазы, что в свою очередь ведет к снижению липолиза. Молекулярный механизм ингибирования липолиза леукомизином не известен, однако можно предполагать, что этот эффект может быть обусловлен взаимодействием с GPR109A рецептором. Подобный эффект ранее был установлен для фенольных кислот растительного происхождения [4].

Список литературы:

1. Аксартов, Р.М. Гиполипидемические свойства и фармакокинетика сесквитерпенового лактона леукомизин: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Р.М. Аксартов. – Астана, 2004. – 29 с.
2. Могутова, П.А. Роль симвастатина в лечении атеросклероза / П.А. Могутова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 19. – С. 1262-1264.
3. Duncomb, W. The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acid in plasma / W. Duncomb // Clin. Chim. Acta. – 1964. – Vol. 9, № 1. – P. 122-131.
4. Phenolic acids suppress adipocyte lipolysis via activation of the nicotinic acid receptor GRP109A (HM74a/PUMA-G) / N. Ren, R. Kaplan, M. Hernandez et al. // Journals of lipid research. – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 908-914.

## **ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ**

**Е.Н. Леликова**

*Научный руководитель: канд. биол. наук И.А. Колтаков*  
Воронежский государственный университет, г. Воронеж

**Введение.** В последнее время в медицинской практике при лечении ряда заболеваний широкое распространение получила аутотрансфузия фотомодифицированной крови (АУФОК-терапия), предусматривающая фотомодификацию крови за счет воздействия УФ-диапазона оптического излучения [1,3]. В связи с этим определённый практический интерес представляет изучение влияния УФ-света на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Одними из первых иммунокомпетентных клеток, отвечающих на повреждающие факторы и антигенную агрессию, являются нейтрофильные лейкоциты. Сочетание высокого эффекторного потенциала со способностью к быстрой его реализации делает эти клетки главными участниками ранней ответной реакции и универсальными индикаторами любых изменений в организме [2].

**Цель работы.** Изучение влияния УФ-облучения на экспрессию рецептора TLR-4 – CD14 маркера, отвечающего за распознавание бактериальных липополисахаридов, и HLA-DR маркеров, отвечающих за презентацию чужеродных антигенов лимфоцитам нейтрофилами крови человека.

**Материал и методы.** Исследования были проведены на нейтрофилах периферической крови 12 доноров. Клетки выделяли методом седиментации на двойном градиенте плотности фиколл-урографина ( $\rho_1=1,119 \text{ г/см}^3$ ,  $\rho_2=1,077 \text{ г/см}^3$ ). Облучение полиморфно-ядерных лейкоцитов осуществляли светом ртутно-кварцевой лампы ДРТ-400 в диапазоне длин волн (240-390 нм) в дозах 151, 453, 906 и 1359 Дж/м<sup>2</sup>. Уровень экспрессии CD14 и HLA-DR маркеров на поверхности мембран исследуемых иммунокомпетентных клеток определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике с использованием моноклональных антител против CD14 и HLA-DR антигенов человека и конъюгата бараньих антител против IgG мыши с пероксидазой хрена («Сорбент», Москва). Результаты экспериментов регистрировали спектрофотометрически при  $\lambda=492 \text{ нм}$  на ИФА-анализаторе «АИФР-01 «Униплан»» (Пикон, Москва). Обработку результатов проводили с использованием статистического пакета «Statistica 8.0». Достоверность отличий сравниваемых показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** По исходному уровню экспрессии CD14 маркера на поверхности мембран клеток доноры были разделены на две группы. В первой группе (7 доноров) с исходным уровнем экспрессии  $0,560 \pm 0,036 \text{ ед. опт. пл.}$  наблюдалось статистически достоверное увеличение исследуемого показателя на 10, 8, 13 и 6 % по отношению к таковому для интактных клеток при дозах облучения 151, 453, 906 и 1359 Дж/м<sup>2</sup> соответственно. Во второй группе (5 доноров) с исходно более низким уровнем экспрессии CD14 ( $0,486 \pm 0,028$ ) наблюдалось уменьшение экспрессии данного маркера на 12, 13, 22 и 10% по сравнению с контролем соответственно при тех же дозах облучения.

По изменению уровня экспрессии HLA-маркеров доноры также были разделены на две группы. В первой группе с исходным уровнем экспрессии  $0,560 \pm 0,026 \text{ ед. опт. пл.}$  при облучении в дозах 151, 453 и 1359 Дж/м<sup>2</sup> наблюдалось увеличение экспрессии на 6, 5 и 1% по сравнению с таковой у необлученных клеток соответственно. Во второй группе с исходно более низким уровнем экспрессии ( $0,421 \pm 0,041$ ) наблюдалось снижение экспрессии HLA маркеров на 10, 12 и 14 % по сравнению с контрольным показателем при воздействии УФ-света в дозах 151, 453 и 906 Дж/м<sup>2</sup> соответственно.

Таким образом, для образцов нейтрофилов с исходно высоким уровнем экспрессии исследуемых маркеров наблюдается яркое стимулирующее действие УФ-света. В том случае, если исходный уровень экспрессии исследуемых поверхностных дифференцировочных антигенов ниже среднего уровня, величина регистрируемого показателя существенно снижается под действием УФ-света. Наблюдаемые эффекты могут быть связаны с тем, что у лиц с исходно заниженным уровнем ис-

следуемых антигенов могут иметь место существенные функциональные нарушения, которые, вероятно, могут проявляться в блокировании процессов синтеза мембранных маркеров или же их токсической инактивации вследствие накопления продуктов ПОЛ.

#### **Вывод:**

УФ-излучение в дозах 151, 453, 906 и 1359 Дж/м<sup>2</sup> вызывает изменения экспрессии CD14 и HLA-DR поверхностных антигенов нейтрофилов человека, характер которых зависит от исходного уровня этих антигенов.

Полученные результаты могут быть использованы при обсуждении вопросов, касающихся особенностей функционирования нейтрофилов крови человека в условиях воздействия УФ-света.

#### **Список литературы:**

1. Биофизика / под ред. В.Г. Артюхова. – М.: Академический Проект; Екатеринбург: Деловая книга. – 2009. – 294с.
2. Бахов Н.И. Механизмы защиты организма от вирусных инфекций: нейтрофильные лейкоциты / Н.И. Бахов, Ю.Ф. Майчук, А.В. Корнев // Успехи современной биологии. – 2000. – № 1. – С. 23-25.
3. Владимиров Ю.А. Физико-химические основы фотобиологических процессов / Ю.А. Владимиров, А.Я. Потапенко. – М.: Высшая школа. – 1989. – 199с.

## **ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛИНЕЙНО-НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КАРЦИНОСАРКОМЫ WALKER-256 И НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**Е.Д. Макаров, И.В. Барбашов, Е.В. Белобородова, А.В. Гусев, Н.В. Самсонова**

*Научные руководители: чл.-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф. А.В. Ефремов,  
д-р мед. наук, проф. И.Д. Сафронов*

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

**Введение.** Использование химических и физических методов противоопухолевой терапии часто способствует увеличению интенсивности свободнорадикальных реакций в организме [2]. В связи с этим целесообразно исследовать особенности изменения состояния антиоксидантного потенциала на разных этапах экспериментального опухолевого роста и под влиянием современных методов терапии.

**Цель и задачи.** Изучение у крыс с линейно-неспецифической карциносаркомой Walker-256 концентрации жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови в динамике ее развития и на фоне применения общей гипертермии (ОГ), циклофосфана и мелатонина.

**Материал и методы.** Исследование проводили на крысах-самцах линии Вистар. Суспензию клеток прививаемой карциносаркомы Walker-256 вводили в мышцу бедра в дозе 106 клеток [3]. Размеры опухоли из-

меряли штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях. Животных держали при фиксированном световом режиме и заданной окружающей температуре. Циклофосфан вводился однократно из расчета 25 мг/кг внутрибрюшинно. Мелатонин – 0,3 мг/кг внутрибрюшинно в течение 14-ти суток. Разогревание крыс производилось по «Способу экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [1]. ОГ, введение циклофосфана и мелатонина начинали с 5-х суток введения опухолевых клеток. Крысы были разбиты на контрольную (интактные) и опытные (с карциносаркомой Walker-256 в динамике и получавшие ОГ, циклофосфан, мелатонин) группы. Содержание жирорастворимых антиоксидантов (ретинола и  $\alpha$ -токоферола) в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ данных вели на PC CPU Intel P-II 750 МГц Celeron в среде Windows по программе SPSS 16.0 и Microsoft Excel версии 1998

**Результаты и обсуждение.** Рассматривая динамику содержания жирорастворимых антиоксидантов при опухолевой прогрессии следует отметить, что у крыс с карциносаркомой Walker-256 в крови уровень  $\alpha$ -токоферола на 7-е и 14-е сутки эксперимента был на 57 и 60 % ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась и для содержания ретинола, величина которого в крови крыс с карциносаркомой Walker-256 на 7-е и 14-е сутки эксперимента был на 45 и 38 % ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Одним из перспективных направлений в противоопухолевой терапии сегодня является общая гипертермия (ОГ). Влияние ОГ на трансмембранный перенос и метаболизм может привести к преодолению лекарственной устойчивости и повышению иммуногенности опухоли. Не являясь канцерогенным и мутагенным агентом, гипертермия может вызвать в опухоли как апоптоз, так и некроз. На фоне применения ОГ у крыс с карциносаркомой Walker-256 концентрация жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови на протяжении всего эксперимента имела четкую тенденцию к снижению. Так, содержание  $\alpha$ -токоферола на 7-е и 14-е сут. было в 3,3 и 3,7 раза, а ретинола в 1,3 и 2,1 раза ниже значений, определенных у интактных животных ( $p < 0,05$ ). Причем уровень последнего антиоксиданта в крови у крыс с карциносаркомой Walker-256 при ОГ на 14-е сут. был достоверно меньше, по сравнению с показателями у этих животных на 7-е сут. эксперимента ( $p < 0,05$ ). Применение циклофосфана у крыс с карциносаркомой Walker-256 также сопровождалось уменьшением содержания жирорастворимых антиоксидантов в крови. Так, на 7-е сут. эксперимента уровень  $\alpha$ -токоферола и ретинола был ниже величин в контроле на 49 и 43 % соответственно ( $p < 0,05$ ). На 14-е сут. эксперимента низкое содержание жирорастворимых антиоксидантов в крови сохранялось, что может быть связано не только с особенностями опухолевого роста, но и действием

циклофосфана в организме. Известно, что метаболиты циклофосфана индуцируют перекисное окисление липидов, продукты которого нарушают структуру и функции мембран, что, в свою очередь, способствует ускоренному расходованию антиоксидантов в свободнорадикальных реакциях. Поэтому обоснованным является дополнительное использование в полихимиотерапии опухолей соединений, в частности мелатонина, обладающих антиоксидантным действием. Обнаружено, что мелатонин является более эффективным антиоксидантом, чем глутатион и витамин Е. Он и его метаболиты (6-гидроксимелатонин) беспрепятственно проникают в клетки и защищают нуклеиновые кислоты, липиды и белки от повреждения свободными радикалами. Выявлено также, что мелатонин может ингибировать NO-синтазу и усиливать экспрессию генов, ответственных за синтез Cu-Zn-зависимой СОД. Использование мелатонина у крыс с карциносаркомой Walker-256 приводило к сохранению на относительно высоком уровне жирорастворимых антиоксидантов в крови к 7-м и 14-м сут. эксперимента. Аналогичная закономерность наблюдалась для содержания  $\alpha$ -токоферола в крови животных и при сочетанном использовании в терапии циклофосфана и мелатонина. Хотя со стороны содержания ретинола наблюдалось уменьшение его концентрации в крови как на 7-е, так и 14-е сут. эксперимента ( $p < 0,05$ ). Сходная закономерность в отношении изменения содержания жирорастворимых антиоксидантов в крови животных на протяжении всего опыта наблюдалась у крыс с карциносаркомой Walker-256, получавших ОГ, циклофосфан и мелатонин. Так, уровень  $\alpha$ -токоферола на 7-е и 14-е сут. был на 35 и 66 %, а ретинола на 31 и 29 % ниже, чем животных контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Причем содержание  $\alpha$ -токоферола в крови крыс с карциносаркомой Walker-256, получавших ОГ, циклофосфан и мелатонин, на 14-е сут. было достоверно ниже, по сравнению с показателями на 7-е сут. эксперимента ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Используемые методики противоопухолевой терапии оказывают различное влияние на динамику содержания жирорастворимых антиоксидантов в организме экспериментальных животных. Использование ОГ и циклофосфана сопровождается снижением уровней  $\alpha$ -токоферола и ретинола в крови крыс с карциносаркомой Walker-256, добавление мелатонина к лечению сохраняет их содержание. Одним из перспективных путей повышения эффективности лечения злокачественных новообразований может быть сохранение высокой активности антиоксидантной регуляторной системы во внеопухолевых клетках и тканях.

Список литературы:

1. Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Пахомов Е.А., Ибрагимов Р.Ш. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных. – патент РФ №2165105. – Бюл. №10. – 2001.

2. Ефремов А.В. Изменение активности перекисного окисления липидов у животных с карциносаркомой Walker 256 под влиянием различных методов лечения / А.В. Ефремов. // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. XV, №3. – С. 22-24.
3. Хегай И.И. Влияние экспрессии гена вазопрессина на рост карциносаркомы Walker 256 у крыс / И.П. Хегай, Н.А. Попова, Л.Н. Иванова // Генетика. – 2000. – Т. 42, №7. – С. 993-995.

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ КРАНИОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПОЛОМ, РАСОЙ, МЕСТОМ ПРОЖИВАНИЯ У СТУДЕНТОВ НГМУ**

**Д. Е. Матыцина**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. С. В. Залавина*

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

**Введение:** Учёт индивидуально-типологических особенностей черепа является необходимым условием успешного развития новых методов диагностики и выполнения хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области. Черепные образования являются скелетными анатомо-топографическими ориентирами, традиционно учитываемыми челюстно-лицевыми хирургами, нейрохирургами, врачами оториноларингологами и другими специалистами, и их расположение может варьировать в зависимости от формы черепа.

**Цель работы:** измерить головной и высотный показатели у молодых людей в возрасте от 17 до 22 лет на примере студентов второго курса стоматологического факультета, оценить полученные данные с учетом половых различий, расовой принадлежности и местом проживания.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели определяли продольный, поперечный размер и высоту головы с помощью штангенциркуля. При обмерах голова устанавливалась во франкфуртской горизонтали. [1] Измерение продольной длины черепа проводилось от точки Глабелла (glabella) до точки Опистокранион (opisthokranion). Ширина черепа определялась по расстоянию между точками Эурион (euion). На основе первичных измерений вычислялось отношение поперечного диаметра черепа к продольному. Для определения высотного головы проводилось измерение точками Опистион (opistion) до точки Вертекс (vertex), на основании полученных показателей вычислялось отношение высоты черепа к продольному размеру. [2] В измерениях приняли участие 113 студентов (45 юношей, 68 девушек).

**Результаты и обсуждения.** Измерения черепного показателя выявили, что среди всех обследованных преобладает долихокrania (46 %), на втором месте – мезокrania (30%) и лишь в 24% случаев выявлена брахикrania. В группе студентов с мезокранической формой

головы существенных гендерных различий не выявлено. В группе с долихокранией выявлено преобладание девушек, а с брахикранией преобладание юношей.

У европеоидов преобладающей является долихокrania независимо от пола (48 %), мезокrania составляет 32 %, а брахикrania 20 %. В группе брахикании преобладают юноши. У монголоидов доля брахиморфов составляет 55% и 45% мезоморфных.

У юношей и девушек, проживающих в городе, примерно в равной степени представлена долихокrania, но у девушек выше процент брахикрации (41 %), а у юношей мезокрации (32 %). У проживающих в сельской местности отмечается большой процент долихокрации независимо от пола, в группе девушек выявлен большой процент мезокрации (34 %) и не определяется брахикrania. В то время, как у юношей брахикrania определяется в 15 % случаев.

При анализе высотного показателя в целом выявлено преобладание гипсицефалического типа черепа (44%), что соотносится с данными черепного показателя. А в группе девушек преобладает ортоцефалия (40 %), в то время, как у юношей – гипсицефалия (54 %.)

У городских жителей преобладает гипсицефалия у юношей (47 %) и ортоцефалия у девушек (38%). Платицефалия встречается в одинаковом проценте наблюдений независимо от гендера. У жителей сельской местности выявлены половые отличия. У юношей доминирует гипсицефалия (75 %) и не встречается платицефалия. У девушек преобладает платицефалия (50 %). Ортоцефалия представлена в равной степени.

В целом по группе и в группе юношей у европеоидов преобладает гипсицефалия. Ортоцефалия представлена примерно в равной степени.

У монголоидов доминирует гипсицефалия (76 %), на орто- и платицефалию приходится по 12 % наблюдений.

#### **Выводы:**

1. Гендерные различия не выявлены при определении головного показателя, но определяются в высотном показателе.
2. Определены различия форм головы и головного показателя в зависимости от места проживания. Причем выявлены половые особенности в каждой группе.
3. Четко прослеживается зависимость формы головы от расовой принадлежности.
4. Головной и высотный указатели имеют прямую корреляционную зависимость в группе долихо- и мезоцефалов и обратную в группе брахицефалов. Выявлены половые различия в каждой группе.

#### **Список литературы:**

1. Аболмасов Н. Г. Ортодонтия – М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Михайлов С.С. Анатомия человека. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2007.

3. Кибкало А.П. Познай своё лицо. – М.: Мед книга, 2006.
4. Петросян В.И. Топографическая анатомия и оперативная хирургия головы и шеи. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

## **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЕЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

**А. Ю. Миллер**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Е. М. Камалтынова*  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** По общепринятому определению, диагноз – это заключение о сущности болезни и состоянии пациента, выраженное в принятой медицинской терминологии и основанное на всестороннем систематическом изучении пациента; при постановке диагноза врач руководствуется субъективными жалобами больного, анамнезом, осмотром больного, результатами медико-диагностических исследований и наблюдением за дальнейшим течением болезни, а также другими не медицинскими факторами. Можно сказать, что постановка диагноза ведется на основе имеющихся значений известных параметров, имея своей целью доказать достаточность имеющихся данных для установления факта наличия того или иного заболевания или иного патологического состояния (обосновать диагноз). Учитывая высокую степень «алгоритмизации», возможно подвести под него строгую математическую базу.

**Цель работы.** Доказать, что компьютерная программа, созданная на основе математического обобщения диагностического процесса, не только способна поставить диагноз пациенту с назначением планом дополнительной диагностики и лечения, но и обладает рядом преимуществ.

**Материал и методы.** Данное исследование было условно разделено на пять этапов. На первом этапе была поставлена цель исследования, изучались случаи постановки диагнозов некоторых заболеваний, обобщались полученные данные, проводился анализ научной литературы, и осуществлялась критика уже имеющихся теорий постановки диагноза математическими методами. На втором этапе была создана собственная математическая модель. Третий этап включал в себя перевод с языка математических формул и обозначений в форму алгоритма, и перевод этого алгоритма на язык программирования PHP с написанием ряда тестовых приложений. На четвертом этапе исследования проводилась непосредственная работа с данными приложениями, проводилось тестирование их работоспособности (а, следовательно, и работоспособности представленной математической модели) на различных ситуациях, различной степени сложности. На завершающем, пятом, этапе дан-

ного исследования проводился математический анализ полученных результатов и их критическая оценка.

**Результаты и обсуждения.** В ходе реализации представленных этапов исследования были получены данные теоретического и практического толка. В рамках теории была создана математическая модель диагностического поиска, произведен математический анализ данной модели и поставлен теоретический эксперимент, подтвердивший эффективность данной модели. На практике разработанная математическая теория была реализована в виде программного кода, интегрированного в совместный проект автора данного исследования и студента из ФРГ Кристофа Швааба «Совга», на базе Областной Детской больницы разрабатывающего совместно со мной веб-приложение для ведения медицинской документации в электронной форме.

**Выводы:**

1. Процесс диагностического поиска можно представить в виде решения математической задачи, базирующегося на математической теории и ее методах
2. На основе созданной математической модели возможно написание программного продукта, способного на основе имеющихся данных (собственных рекурсивных базах данных и данных, вводимых пользователем в электронную форму, интерфейс которой выполнен в привычном для врача виде медицинской карты стационарного больного) получить новые данные о диагнозе и указанием его достоверности, а также плане дальнейшей диагностики и лечения
3. Эффективность предложенной системы выше всех других существующих на сегодняшний день, и приближается к эффективности врача-диагноста, а в перспективе может ее превзойти.

**Список литературы:**

1. Диагностика заболеваний методами теории вероятностей / М.Л. Жмудяк, А.Н. Повалихин, А.В. Стребуков, А.В. Гайнер, А.Л. Жмудяк, Г.Г. Устинов. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2006. – 168 с.
2. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: справочное руководство для врачей – 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 606 с.
3. Разработка Web-приложений на PHP и MySQL: пер. с англ./Лаура Томсон, Люк Веллинг. – 2-е изд., испр. – СПб: ООО «ДиаСофтЮП», 2003. – 672 с.

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ НОВОСИБИРСКОГО ПРИОБЬЯ ЭПОХИ РАННЕГО ЖЕЛЕЗА

С.К. Мильев

*Научные руководители: д-р мед. наук, проф. С.В. Залавина,  
канд. ист. наук, доц. А.В. Зубова*

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

**Введение.** Направление палеоэкологии, пользующееся особой популярностью в антропологии и археологии последнего времени, предлагает разнообразные методические приемы для воссоздания особенностей образа жизни древнего населения (Козловская 2001). Из-за более ярко выраженного воздействия стресса на организм древнего человека, что связано с большим влиянием на него окружающей среды, на палеоантропологических материалах сильнее выражены маркеры биологического стресса, позволяющие реконструировать некоторые вопросы образа жизни древнего населения. Основным источником для таких реконструкций служат маркеры эпизодического стресса. Эпизодический стресс - следы достаточно значительного неблагоприятного воздействия на организм в определенный период жизни. К данному типу относятся, например, такие маркеры, как эмалевая гипоплазия, *Cribra orbitalia*, линии Гарриса, поротический гиперостоз [2]. Для реконструкции пищевого статуса популяции дополнительно используются данные о патологиях зубочелюстной системы, таких как кариес, заболевания пародонта, зубной камень, травмы зубов. Сведения о частоте этих патологий для Новосибирского Приобья имеются только для эпохи бронзы. Для раннего железного века таких исследований не проводилось.

**Цель работы.** Получение информации о состоянии зубочелюстного аппарата у носителей каменной культуры и сопоставление полученных частот патологий зубочелюстной системы с аналогичными характеристиками носителей ирменской культуры эпохи поздней бронзы. Основным материалом для исследования послужила краниологическая серия Каменной (Большереченской) культуры из могильников Быстровка 1,2,3, который находится в искитимском районе Новосибирской области, неподалеку от с. Быстровка.

**Материал и методы.** Серия насчитывает 151 череп, из которых (74 мужских, 34 женских, 8 детских и 35 неопределено). 46 из них происходят из могильника Быстровка-3, 97 из Быстровки-2, 8-из Быстровки-3. На материале было изучено распределение наиболее часто встречающихся патологий зубочелюстной системы, в число которых входили гипоплазия эмали, кариес, заболевания пародонта, одонтогенный остеомиелит и зубной камень.

**Результаты и обсуждения.** В целом для популяции из Быстровки характерны высокие частоты всех патологий зубной системы. Гипоплазия эмали встречается с частотой 37,7 %, кариес – 30,8 %, заболевания пародонта – 83,7 %, абсцесс – 24,3 %, зубной камень – 95,9 %. Эти показатели намного выше, чем в ирменских сериях. Частота кариеса в среднем составляет 10,2 % у носителей ирменской культуры, гипоплазии – 13,3 %, заболеваний пародонта – 14 %, зубного камня – 64 %, абсцесса – встречается крайне редко [1].

Полученные результаты свидетельствуют о сильном влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды, таких как температурный режим, рацион питания, состав воды на каменское население. Причиной тому могло стать изменение хозяйственной модели в эпоху раннего железа по сравнению с позднебронзовым временем. Хозяйственный тип ирменской культуры отличался комплексностью, основой хозяйства было оседлое скотоводство, при наличии охоты и небольшой доли земледелия [4]. У населения каменной культуры скотоводство также играло важную роль, однако оно было не оседлым, а отгонным. Соответственно летом лошади и мелкий рогатый скот перегонялись на пастбище [5] и количество доступной белковой пищи могло снижаться, что провоцировало пищевые стрессы, влияющие на частоту гипоплазии. Одновременно, по сравнению с ирменским временем, у каменцев намного более значительную роль играло земледелие [3].

**Вывод.** Особенности хозяйственной модели каменной культуры спровоцировали резкое ухудшение состояния зубочелюстного аппарата, проявившееся в увеличении частоты кариеса, зубного камня и заболеваний пародонта.

Список литературы:

1. Зубова А.В. К вопросу об адаптации у древнего населения Западной Сибири (андроновское время и эпоха поздней бронзы) / Актуальное направление антропологии. Сборник, посвященный юбилею академика РАН Т.И. Алексеевой // М.: Институт археологии РАН. — 2008. — С. 117-122.
2. Козловская М.В. Образ жизни древнеэскимосского населения по данным антропологии / Археология, этнография и антропология Евразии. – 2001. – №1(5).- С. 147-154.
3. Могильников В.А. Население Верхнего Приобья в середине - второй половины I тысячелетия до н.э. – М., 1997. – 195 с.
4. Молодин В.И. Бараба в эпоху бронзы. – Новосибирск: Наука, 1985. – 200 с.
5. Троицкая Т.Н., Бородовский А.П. Большебереченская культура лесостепного Приобья. – Новосибирск: Наука, 1994. – 184 с.

# АНТИОКСИДАНТНАЯ РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ОРГАНИЗМЕ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ МАГНЕТИТА

А. И. Наумова

Научные руководители: канд. мед. наук, асс. О. Л. Носарева,

д-р мед. наук, проф. А.В. Носарев

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** В настоящее время возрос интерес исследователей к изучению действия нанопорошков на живые организмы. Такие соединения находятся в высокоактивном, метастабильном состоянии. Наблюдается как непосредственная цитотоксичность наноразмерных частиц, так и обусловленная участием в свободно-радикальных процессах [2]. В защитных механизмах клетки важную роль играет как ферментативное звено, включающее в себя систему глутатиона, так и ферментативное, представляющее ряд глутатионзависимых ферментов, каталазу, супероксиддисмутазу [1]. Глутатион занимает важное место в антиоксидантной защите клетки благодаря своей SH-группе в структуре, так как именно она подвергается окислению в первую очередь, защищая белковые структуры клетки. Также молекула глутатиона может вовлекаться в ферментативное восстановление других антиоксидантов, например витамина Е. Адекватное срабатывание двух звеньев этой системы приводит к положительному эффекту защитных реакций, невозможности разрушения внутримолекулярных структур клетки.

**Цель работы.** Оценить параметры системы глутатиона в эритроцитах морских свинок, подвергшихся ингаляционному введению нанопорошка магнетита в течение 4-х и 15 дней.

**Материал и методы.** В исследовании использовались беспородные, половозрелые морские свинки-самцы, массой 400 г (n=61). Для получения аэрозоля готовили взвесь магнетита ( $Fe_3O_4$ ) в дистиллированной воде в концентрации 0,025 мг/мл. Ингаляция животных проводилась ежедневно в течение 60 минут: I группа (n=16) с курсом 4 дня и II группа (n=25) с курсом 15 дней. Изучались эффекты наноматериала, поступившего *in vivo*. Контрольную группу составили интактные животные, которые подвергались ингаляции дистиллированной водой в течение 4 (n=14) и 15 (n=6) дней. При отсутствии достоверно значимых различий между животными, которые получали ингаляцию дистиллированной водой в течение 4 и 15 дней – группы были объединены в одну контрольную группу (n=20). Материалом исследования служили плазма крови и гемолизат эритроцитов, приготовленный из трижды отмытой холодным физиологическим раствором гепаринизированной крови. В плазме крови определяли концентрацию ТБК-активных продуктов по реакции с тиобарбитуровой кислотой. В гемолизате эритро-

цитов определяли содержание восстановленной формы глутатиона по реакции с 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной кислотой) и активность ферментов: глутатионредуктазы – по НАДФН-зависимому преобразованию окисленной формы глутатиона в восстановленную; глутатионпероксидазы – по катализу реакции взаимодействия восстановленного глутатиона с гидроперекисью т-бутила. Анализ данных проводился при помощи программы «Statistica 6.0». Результаты представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля. Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Гипотезу о принадлежности сравниваемых независимых выборок к одной и той же генеральной совокупности или к совокупностям с одинаковыми параметрами проверяли с помощью рангового критерия Уолда-Вольфовитса. Различия считались достоверными при уровне значимости (p) ниже 0,05.

**Результаты и обсуждения.** В ходе данного исследования выявлено достоверное увеличение в 1,46 раза ( $p < 0,05$ ) уровня ТБК-активных продуктов в случае ингаляторного применения магнетита в I группе животных и в 2,7 раза во II экспериментальной группе относительно контрольной группы, что указывает на сформированный окислительный стресс у экспериментальных животных. Во II группе окислительный стресс выражался в большей интенсивности по сравнению с I группой, так как наблюдалось увеличение концентрации этого метаболита у животных, ингалированных в течение 15 дней, по сравнению с первой группой морских свинок в 1,72 раза.

Концентрация восстановленного глутатиона во второй группе морских свинок уменьшилась в 4,47 раза относительно первой группы животных. Это свидетельствует об активном потреблении тиола в ходе окислительных процессов, а, следовательно, о ходе защитных реакций биополимеров от окислительной модификации.

Активность глутатионредуктазы в первой группе достоверно значимо возросла в 1,3 раза, а во второй группе – достоверно снизилась в 1,16 раза относительно значений группы контроля. При сравнении двух опытных групп между собой получили активность глутатионредуктазы в 1,43 раза ниже во II группе животных относительно I группы морских свинок. Это объясняется тем, что увеличенное образование глутатиондисульфида при инактивации гидроперекисей липидов в результате реакций перекисного окисления липидов является неблагоприятным для клетки фактором, поэтому он постоянно восстанавливается в реакции, катализируемой глутатионредуктазой. Наблюдалось формирование окислительного стресса различной интенсивности в двух экспериментальных группах животных.

Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах достоверно повысилась в первой группе опытных животных по сравнению с кон-

трольной группой в 2,23 раза, а во второй находилась на уровне контрольной группы. Более продолжительное воздействие магнетита проявлялось достоверно значимым снижением активности изучаемого фермента (в 1,56 раза) относительно группы животных, ингалированных 4 дня. Количество глутатионпероксидазы на уровне контрольных значений в паре с уменьшенным количеством восстановленного глутатиона у второй группы экспериментальных животных, ингалированных магнетитом в течение 15 дней, доказывает неадекватность срабатывания фермента при более продолжительном воздействии магнетита.

#### **Выводы:**

1. Установлено наибольшее накопление ТБК-активных продуктов пероксидации липидов в группе животных ингалированных 15 дней наноразмерным магнетитом относительно группы морских свинок ингалированных в течение 4 дней.

2. Установлен большой расход восстановленного глутатиона эритроцитов в группе животных, ингалированных в течение 15 дней наноразмерным магнетитом относительно группы морских свинок, находящихся под ингаляторным воздействием в течение 4 дней.

3. Установлено более адекватное срабатывание глутатионзависимых ферментов эритроцитов в группе морских свинок, ингалированных 4 дня наноразмерным магнетитом и недостаточная их активность в группе морских свинок, ингалированных 15 дней магнетитом.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект №09-04-99124-р\_офи.*

#### **Список литературы:**

1. Зенков, Н. К. Окислительный стресс : Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. – М : МАИК «Наука / Интерпериодика», 2001. – 343 с.
2. Klaine, S. J. Nanomaterials in the environment : behavior, fate, bioavailability and effects / S. J. Klaine, P. J. J. Alvarez, G. E. Batley et al. // Environ. Toxicol. Chem. – 2008. – Vol. 27. – P. 1825-1851.

## **СПОСОБ НЕИНВАЗИВНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА КЛЕТОК КРОВИ**

**П.В. Некрасов**

*Научный руководитель: канд. техн. наук, доц. П. Т. Харитонов  
Пензенская государственная технологическая академия, г. Пенза*

**Введение.** На сегодняшний день, постоянное воздействие на организм химических, биологических и физических факторов окружающей среды, а так же вредные привычки оказывают негативное влияние на организм человека, создавая условия для сдвига концентрации ионов

натрия, калия, приводя к возникновению алкалоза, ацидоза и ряду других заболеваний. [3]

Важную функцию при становлении кислотно-щелочного и ионного балансов выполняет мембранный потенциал клеток крови, который складывается из токов, воздействующих на поверхность клетки.

Мембраны – неотъемлемая часть клетки живого организма. Кровь человека состоит на 40-45% из форменных элементов, наличие которых определяет её плотность и вязкость. Внутри клеток крови содержатся положительно и отрицательно заряженные частицы, которые так же вносят свой вклад в определение мембранного потенциала. Поверхностный слой клеток крови имеет отрицательный заряд, что служит причиной отталкивания их друг от друга [1].

Активные свойства мембраны, обеспечивающие возникновение потенциалов действия и покоя основываются главным образом на разности концентраций электролитов снаружи и внутри клетки, которые влияют на поведение потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов. Потенциал мембраны может изменяться под действием различных стимулов. В естественных условиях стимулом часто служит химический сигнал от соседних клеток, поступающий через синапс или путём диффузной передачи через межклеточную среду [2].

В связи со сложившейся ситуацией стал актуальным поиск способов коррекции содержания ионов натрия и калия, а так же кислотно-щелочного баланса крови и устранение заболеваний, зависящих от данных факторов при минимальных затратах и значительной скорости путём неинвазивного воздействия.

**Цель работы.** Разработка способа коррекции ионного содержания натрия, калия и кислотно-щелочного баланса крови путём неинвазивного воздействия переменным током в определённых интервалах и последующее внедрение данного метода воздействия.

**Материал и методы.** Потенциал покоя для большинства мембран составляет величину порядка – 70 мВ, при этом в открытом состоянии находятся потенциал-зависимые калиевые каналы. При потенциале действия заряд достигает значения до 30 мВ, что обеспечивает открытие потенциал-зависимых натриевых каналов [2]. Таким образом, перепад на поверхности мембраны клетки приблизительно будет составлять  $\pm 100$  мВ. Зная величину потенциалов покоя, действия и сопротивление кожного покрова, можно установить силу тока, действующую на поверхность мембран клеток крови.

Сила тока при потенциале действия и покоя:

$$\frac{\pm 100 * 10^{-3}}{\approx 500} = 200 * 10^{-6}$$

где  $200 * 10^{-6}$  – сила тока, ампер;

$\pm 100 \cdot 10^{-3}$  – напряжение, создаваемое на поверхности мембран клеток крови, в зависимости от её кислотно-щелочного баланса, вольт;

~500 – сопротивление увлажнённой кожи и тканевой жидкости, которое в зависимости от физиологических особенностей организма человека колеблется от 300 до 1000 Ом.

Искусственно изменяя силу тока, действующую на поверхности мембран, можно контролировать поступление и выведение из клетки катионов натрия и калия, а в результате этого и воды. Причём ток, подаваемый на поверхность мембраны, должен быть биологически совместимым с ней, в избегании электрического и механического пробоя мембраны, а так же должен учитывать сопротивление кровеносной системы и кожного покрова, которые при увлажнении колеблются от 300 Ом до 1000 Ом, в зависимости от физиологических особенностей организма человека.

Быстрое движение крови по артериям, венам и капиллярам позволит эффективно воздействовать на неё переменным током, изменяя мембранный потенциал клеток крови.

Таким образом, целесообразно создавать силу тока от 100 мкА до 330 мкА (в зависимости физиологии организма) для изменения потенциала клеток крови. Такая же сила тока создаётся и в самом организме, поэтому воздействие такой силой тока на организм будет безопасным.

Для осуществления возможности такого рода воздействия был сконструирован прибор, создающий нужную силу тока.

Прибор содержит: накладные электроды; регулируемый задатчик тока через участок с прохождением кровеносных сосудов; регулируемый инфранизкочастотный автогенератор; индикатор тока коррекции; переключатель режима работы; переключатель предела измерения индикатора тока; кнопка инверсии тока коррекции; корпус с источником постоянного напряжения 9V.

Накладные электроды размещают на теле таким образом, чтобы короткий путь протекания тока коррекции пролегал через выбранный для этого кровеносный сосуд. Предпочтительно двусторонне размещение электродов, например, на шее или руке (ноге).

Исследование эффективности данного метода проводилось по двум направлениям: на 20 пробах крови и на группе добровольцев, состоящей из 40 человек.

Исследование влияния переменных сил тока на предварительно отобранные 20 образцов крови производилось в течении 0,5 минуты, по отношению к 5 мл крови.

Так как сопротивлением жидкости воздействию переменного тока можно пренебречь, то сила тока, воздействующий напрямую на кровь будет составлять примерно  $\pm 100$  мВ.

До и после исследования производился контроль концентраций содержания ионов натрия и калия в плазме крови, для установления влияния данных сил тока на кровь.

Для проведения исследования по второму направлению было приглашено 40 добровольцев. У двадцати человек имелись признаки ацидоза, а у остальных алкалоза.

Перед началом исследования был проведён опрос добровольцев, на выявление факторов смещения кислотно-щелочного баланса в ту или иную сторону, а также был произведён анализ рН мочи каждого добровольца, стандартным рН метром и определено количественное содержание натрия и калия перед проведением исследования.

Воздействие на мембранный потенциал клеток крови производилось поверхностно, на предварительно увлажнённые участки кожи, от 40 секунд до 5 минут (в зависимости от места приложения) данным прибором. Сила заряда зависела от кислотно-щелочного и ионного сдвига в организме. При ацидозе воздействие на кровь осуществлялось положительным полюсом напряжения, создаваемое силой тока в 200 мкА, а при алкалозе – отрицательным полюсом, с силой тока в 200 мкА.

В результате воздействия сил тока на мембранный потенциал клеток крови, происходил выход ионов калия или натрия из эритроцитов в плазму крови. Избыток ионов удалялся из организма через почки с мочой, что привело к изменению содержания исследуемых элементов и рН в моче и крови соответственно.

Впоследствии были произведены повторные анализы количественного содержания ионов натрия, калия, рН в моче добровольцев и образцах крови в пробирках, для установления влияния сил тока на организм.

**Результаты и обсуждение.** В процессе обработки полученных результатов были определены среднеарифметические показатели полученных результатов.

В 20 пробах крови, после её разделения на плазму и форменные элементы, и последующее исследование перехода ионов из клеток крови в плазму и наоборот, обнаружили следующие перепады концентрации ионов натрия и калия в плазме крови:

при воздействии на кровь силой тока в 100мА создаваемой положительным полюсом происходил вход ионов натрия из плазмы внутрь клетки; при воздействии на кровь силой тока в -100мА создаваемой отрицательным полюсом происходил вход ионов калия из плазмы внутрь клетки.

Данная закономерность отмечалось при сопоставлении первоначальных и конечных результатах исследования полученных образцов плазмы.

Концентрация ионов натрия, калия и рН мочи у 40 человек, принимавших участие в исследовании, менялась следующим образом:

У добровольцев, с признаками ацидоза и имеющих среднее значение рН мочи 5,1 до проведения воздействия, произошла его увеличение на 0,6. А у добровольцев, с признаками алкалоза и имеющих среднее значение рН мочи 7,5 произошло его уменьшение на 0,9.

Так же произошла стабилизация концентраций содержания ионов натрия и калия в моче после проведения воздействия:

У добровольцев, имеющих признаки ацидоза произошла стабилизация концентрации ионов: натрия на 8ммоль/л., калия на 21ммоль/л.; при признаках алкалоза произошла стабилизация концентрации ионов: натрия на 9ммоль/л., калия на 5ммоль/л.

Наряду с коррекцией содержания ионов натрия и калия происходили изменения, связанные с изменением концентрации данных ионов в плазме крови и моче.

Подобное изменение концентраций элементов в моче и крови доказывает положительное влияние сил тока на организм.

#### **Выводы:**

1. Полученные результаты позволяют не только нормализовать кислотно-щелочной баланс и целенаправленно его смещать, но также контролировать выведение из организма определённых электролитов, что важно при заболеваниях мочевыделительной системы.

2. Использование данной методики позволит бороться с последствиями приёма алкогольных напитков среди населения, за счёт удаления лишних ионов калия, так как при хроническом алкоголизме содержание ионов калия в эритроцитах повышается на 20%, а содержание ионов натрия в них снижается в 3,5 раза. Стабилизировать давление станет возможно за счёт действия свободных ионов натрия, которые при избытке способствуют повышению, а при недостатке – понижению давления.

3. Стабилизация мембранного заряда клеток крови будет препятствовать их склеиванию. Уменьшить риск возникновения онкологических заболеваний, атеросклероза и тромбоемболии становится возможным из-за нейтрализации ацидоза, который активно способствует развитию такого рода заболеваний.

4. Способ коррекции мембранного потенциала клеток крови уменьшает признаки алкалоза и ацидоза, а так же позволяет предупредить остальные проблемы, связанные с изменением ионного баланса крови без применения лекарственных форм.

Данный метод воздействия может быть использован в эксперименте и клинике при изучении процессов лечения патологий, связанных с нарушениями кислотно-щелочного равновесия в организме, а так же в лечебных и профилактических целях.

Предлагаемый прибор воздействует на кровеносную систему организма переменной силой тока, что позволяет увеличить диапазон режи-

мов воздействия устройства с учетом индивидуальных показателей функционального состояния пациента.

Список литературы:

1. Гистология, цитология, эмбриология / Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юрина – М.: «Медицина» 2002 – 740 с.
2. Основы физиологии человека: Учебник для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим специальностям/ Агаджанян Н. А. – М.: РУДН, 2001. – 408 с.
3. Регуляторные системы организма человека: Учебное пособие для студентов вузов/Дубынин Вячеслав Альбертович – М.: Дрофа, 2003. – 368 с.

## **ЭФФЕКТЫ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА IN VITRO ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**Ю.А. Панина, О.В. Баглаева, Э.Д. Гасымлы, С.Б. Пириева,  
К.А. Русина, Р.В. Рябоконт, А.С. Базарова**

*Научные руководители: канд. мед. наук Н.А. Малиновская, канд. мед. наук Г.А. Морозова, д-р мед. наук, проф. А.Б. Салмина, клин. орд. М.А. Фурсов*  
Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

**Введение.** На втором месте среди причин смертности человека, и одними из наиболее распространенных заболеваний зрелого, пожилого, а в последние десятилетия, и молодого возраста, являются острые нарушения мозгового кровообращения ишемического типа. В настоящее время тормозится прогресс в методах эффективной диагностики и лечения поражений центральной нервной системы вследствие недостаточной изученности клеточно-молекулярных механизмов повреждения головного мозга. При этом сравнительно недавно высказаны предположения о новых механизмах, играющих критическую роль в активации и функционировании нейроглиальных клеток в ответ на различные стимулы, с участием НАД<sup>+</sup>-зависимых путей метаболизма (пуринергические рецепторы, НАД<sup>+</sup>-метаболизирующие ферменты, протеинкиназы, НАД(Ф)Н-оксидаза) [3, 4]. Существуют изолированные сведения об особенностях экспрессии некоторых из указанных сигнальных молекул на клетках моноцитарно-макрофагальной природы, лейкоцитах, эпителиоцитах, нейронах, астроцитах и клетках микроглии, о роли P2X<sub>7</sub> рецепторов и НАД<sup>+</sup>-гликогидролазы/CD38 в регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция при воспалении; идентифицированы некоторые регуляторы экспрессии НАД<sup>+</sup>-гликогидролазы/CD38 в клетках различной природы, синтезированы ингибиторы фермента и аналоги циклической АДФ-рибозы, тестируемые в настоящее время с целью направленной регуляции физиологических и патологических процессов [5].

АДФ-рибозилциклазная ферментативная активность CD38 контролируется многими факторами, в частности, структурой каталитического

центра и сохранностью сульфгидрильных остатков цистеина в его пределах, уровнем внутриклеточных АТФ и НАДН, внутриклеточной локализацией фермента, конформационной пластичностью и способностью формировать димеры в мембране для эффективного транспорта продукта реакции цАДФР, действием лигандов. Экспрессия АДФ-рибозилциклазы/CD38 изменяется в процессе дифференцировки клеток и под действием физиологических и патологических стимулов. В частности, нами было показано ранее, что в клетках нейрональной природы активность фермента регулируется за счет активации мускариновых ацетилхолиновых рецепторов и, что гамма-интерферон оказывает нейропротективное действие на модели острой фокальной ишемии головного мозга при его превентивном внутрибрюшинном введении с растворителем в течение 3 дней до моделирования ишемии за счет направленного усиления экспрессии CD38 в очаге поражения [2, 5]. Однако, в свете получения новых данных о возможных нейротоксичных эффектах гамма-интерферона, продуцируемого активированный микроглией при дегенеративных патологиях ЦНС, как и в случае никотинамида, представляется познавательным изучение *in vitro* эффектов высоких дозировок гамма-интерферона, поскольку в протоколах нейропротекции зачастую используют высокие дозировки нейропротекторов.

**Цель исследования.** Оценить влияние гамма-интерферона на активность АДФ-рибозилциклазы и НАД(Ф)Н-оксидазы клеток головного мозга *in vitro* в физиологических условиях и при ишемии головного мозга.

**Материал и методы.** Объект исследования – крысы-самцы Wistar с моделью глобальной ишемии головного мозга (контрольная группа и 2 группы ишемии). Животные были разделены следующим образом: группа К (контроль) – интактные животные; группа И1 – моделирование ишемии головного мозга с забором материала через 24 часа с момента проведения операции, группа И2 – моделирование ишемии головного мозга с забором материала через 48 часов. Моделирование ишемии осуществлялось анестезированным животным (фторотан ингаляционно) путем экстравазальной билатеральной окклюзии общих сонных артерий по методу Eklof и Siesjo, 1972 [6]. У животных осуществлялся забор ткани из регионов головного мозга обоих полушарий, предварительно проведена оценка неврологического дефицита с помощью NSS-теста [1], а также когнитивной дисфункции с помощью теста «Водный лабиринт Морриса». Смертность животных после проведения операции вычислялась в процентах от общего числа крыс в группе. Детекция экспрессии CD38 клетками нейроглиальной природы проводилась на замороженных срезах лобных долей больших полушарий головного мозга согласно стандартному протоколу двойного непрямого метода иммуногистохимии. Люминесцентная микроскопия срезов проводилась при увеличении 900, фотографировались 10 полей зрения. С помощью разрабо-

танного программного обеспечения оценивалась относительная площадь экспрессии антигена CD38 клетками нейроглиальной природы в процентах от общей площади аутофлуоресцирующих клеток в каждом поле зрения и рассчитывалось среднее значение этого показателя по 10 полям зрения (в %). Модуляция экспрессии CD38 осуществлялась непосредственно между 2 и 3 этапами стандартного иммуногистохимического протокола гамма-интерфероном (препарат «Ингарон»). В гомогенатах ткани лобных долей больших полушарий головного мозга крыс определена активность АДФ-рибозилциклазы/CD38 (согласно стандартному протоколу R.M. Graeff и др., в ед/мин/мг белка) и функциональная активность клеток нейроглии (главным образом микроглии, активность оценивалась по интегральным кривым кинетики их аутофлуоресценции при длине волны, соответствующей редокс-трансформации внутриклеточных пиридиновых нуклеотидов по оригинальной методике - Салмина А.Б., Салмин В.В., Лопатина О.Л. и др., в отн. ед.) флуориметрическим методом до и после модуляции функциональной активности гамма-интерфероном в концентрации 1000 МЕ/1 мл гомогената ткани.

**Результаты и обсуждение.** Использованные методы оценки неврологического дефицита подтвердили эффективность модели глобальной ишемии. Смертность животных в данной модели, имитирующей тяжелые повреждения головного мозга, составляла 50% в обеих группах с моделью ишемии головного мозга, что согласуется с литературными данными [6]. В контрольной группе смертности крыс не наблюдалось.

Анализ относительной площади CD38-позитивных нейроглиальных клеток лобных областей больших полушарий головного мозга на замороженных срезах в процентах от общей площади нейроглиальных клеток выявил статистически значимое усиление экспрессии CD38 в клетках нейроглии при глобальной ишемии головного мозга в группах ишемии И1 ( $25,6 \pm 4,17$ ) и И2 ( $26,0 \pm 4,05$ ) в сравнении с группой контроля ( $16,0 \pm 1,8$ ) без приложения модуляторов. Исследование изменения активности АДФ-циклазы при развитии глобальной ишемии головного мозга выявило статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение активности этого фермента через 48 часов с момента развития ишемии головного мозга в группе И2 ( $0,01 \pm 0,002$ ) в сравнении с группой К1 ( $0,42 \pm 0,269$ ) при тенденции к ее снижению через 24 часа с момента развития ишемии (группа И1,  $0,04 \pm 0,015$ ). Эти данные согласуются с полученными нами ранее данными о динамическом характере изменения активности этого фермента при фокальной ишемии головного мозга у крыс. Характер постепенного снижения активности CD38 при развитии ишемии головного мозга, несмотря на усиление экспрессии этого фермента, скорее всего, связан с истощением работы фермента и, в целом, истощения функциональных ресурсов клеток нейроглии и/или снижением содержания НАД<sup>+</sup>, наблюдаемым в патогенезе ишемии головного мозга. Усиление экспрес-

сии данного фермента, скорее всего, компенсаторная реакция организма в ответ на истощение ферментативных клеточных систем, что в условиях истощения внутриклеточного содержания НАД<sup>+</sup> еще больше усугубляет истощение его функциональных резервов.

Исследование изменения функциональной активности нейроглии при развитии глобальной ишемии головного мозга выявило закономерности, сходные с активностью АДФР-циклазы клеток: наблюдалось ее снижение как через 24 (группа И1,  $0,07 \pm 0,016$ ), так и через 48 (группа И2,  $0,07 \pm 0,019$ ) часов с момента развития ишемии головного мозга в сравнении с группой К1 ( $0,29 \pm 0,182$ ). Снижение функциональной активности клеток нейроглии (главным образом микроглии) согласуется с литературными данными об истощении «фагоцитарного резерва» у части клеток-фагоцитов, наблюдаемом в тесте с нитросиним тетразолием, в результате предшествующей пролонгированной активации фермента НАД(Ф)Н-оксидазы.

Приложение гамма-интерферона к гомогенатам ткани для изучения активности АДФР-циклазы во всех группах не вызвало статистически значимых эффектов, наблюдались лишь тенденции к снижению АДФ-рибозилциклазной активности CD38 в группе контроля К1 ( $0,03 \pm 0,009$ ) и к ее усилению в группах И1 ( $0,08 \pm 0,051$ ) и И2 ( $0,03 \pm 0,014$ ). При модуляции функциональной активности нейроглии (главным образом клеток микроглии) наблюдалось статистически значимое усиление активности при приложении гамма-интерферона в группах И1 ( $0,31 \pm 0,031$ ,  $p \leq 0,05$  в сравнении со значениями до модуляции) и И2 ( $0,36 \pm 0,101$ ,  $p \leq 0,05$  в сравнении со значениями до модуляции) и тенденция к ее увеличению в группе К1 ( $0,66 \pm 0,274$ ). Гамма-интерферон вызвал статистически значимое повышение экспрессии CD38 в группе контроля ( $49,2 \pm 6,75$ ,  $p \leq 0,05$  в сравнении со значениями до модуляции) и тенденцию к ее повышению в группах И1 ( $42,9 \pm 6,66$ ) и И2 ( $45,9 \pm 11,13$ ), что указывает на возможную роль гамма-интерферона в регуляции экспрессии АДФР-циклазы/НАД<sup>+</sup>-гликогидролазы/CD38 в физиологических условиях, однако использование его как модулятора АДФР-циклазной активности при глобальной ишемии головного мозга без проведения дополнительных исследований с использованием больших статистических выборок не целесообразно. Для модуляции функциональной активности клеток нейроглии (главным образом микроглиальных клеток) при ишемии головного мозга возможно использовать гамма-интерферон.

Таким образом, получены данные, свидетельствующие об одностороннем снижении активности CD38/АДФ-рибозилциклазы (при усилении экспрессии CD38) и функциональной активности нейроглии (в основном микроглии) при ишемии головного мозга. Гамма-интерферон может являться *in vitro* модулятором экспрессии CD38 в физиологиче-

ских условиях и активности НАД(Ф)Н-оксидазы клеток нейроглии при экспериментальной ишемии головного мозга.

*Работа выполнена при поддержке гранта индивидуальных проектов молодых ученых КГАУ «ККФПН и НТД».*

Список литературы:

1. Салмина, А.Б. Изменение активности АДФ-рибозилциклазы в клетках нервной системы коррелирует с развитием постишемической когнитивной дисфункции / А.Б. Салмина, Н.А. Шнайдер, С.В. Михуткина и др. // Международный неврологический журнал. – 2007. – №1(11). – С. 71-78.
2. Фурсов, А.А. Профилактика постишемического неврологического дефицита путем модуляции экспрессии АДФ-рибозилциклазы в клетках головного мозга / А.А. Фурсов, А.Б. Салмина, В.А. Мороз и др. // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 5-6. – С. 109-113.
3. Brough, D. Ca<sup>2+</sup> stores and Ca<sup>2+</sup> entry differentially contribute to the release of IL-1 beta and IL-1 alpha from murine macrophages / D. Brough, R. A. Le Feuvre, R. D. Wheeler et al. // J. Immunol. – 2003. – V. 170, №6. – P. 3029-3036.
4. Chiozzi, P. Spontaneous Cell Fusion in Macrophage Cultures Expressing High Levels of the P2Z/P2X7 Receptor / P. Chiozzi, J. M. Sanz, D. Ferrari et al. // J. Cell. Biol. – 1997. – V.138, №3. – P. 697-706.
5. Higashida, H. Muscarinic receptor-mediated dual regulation of ADP-ribosyl cyclase in NG108-15 neuronal cell membranes / H. Higashida, S. Yokoyama, M. Hashii, M. Taketo, M. Higashida, T. Takayasu, T. Ohshima, S. Takasawa, H. Okamoto, and M. Noda // J. Biol. Chem. – 1997. – V. 272. – P. 31272-31277.

## **ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИЙ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**Н.Н. Панькова, Е.В. Пантина**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доцент С.А. Чукаев  
Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ*

**Актуальность:** В настоящее время актуальной является проблема детализации механизмов и поиска оптимальных путей коррекции гипоксических состояний, возникающих как в условиях дефицита кислорода во внешней среде, так и в результате разных патологических состояний, связанных с нарушением функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы, а также транспортной функции крови. Изучение реакций организма на лекарственные вещества в условиях гипоксии продиктовано, прежде всего, запросами практической медицины, так как кислород-дефицитные состояния нередко развиваются на фоне течения многих заболеваний.

**Цель работы:** изучить фармакотерапевтическую эффективность действия комбинаций фармакологических средств природного происхождения в качестве способа профилактики и коррекции гипоксических состояний.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования были вы-

полнены на белых крысах линии Wistar массой 180-200 г. Проводилась оценка фармакотерапевтической эффективности сочетанного использования фармакологических средств растительного происхождения в форме сухих экстрактов, полученных из листьев крапивы двудомной, корней кровохлебки лекарственной, корней шлемника байкальского и цветков пижмы обыкновенной (комбинация №1), а также указанной композиции в сочетании с  $\alpha$ -токоферолом (ТФ) (комбинация №2). Препараты вводили курсом в течение 5 дней. Антигипоксическую активность комбинаций оценивали на модели острой гистотоксической гипоксии (натрия нитропруссид, 25 мг/кг, в/б). Во второй серии экспериментов о фармакотерапевтической эффективности тестируемых комбинаций в период реоксигенации судили по динамике изменения содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенатах внутренних органов, а также по данным морфологических исследований.

**Результаты и обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, тестируемые комбинации фармакологических средств природного происхождения способствуют повышению устойчивости лабораторных животных к острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ). Так, курсовое применение комбинации №1 обуславливает увеличение резервного времени их в условиях моделирования ОГТГ в среднем на 12,7 %; использование комбинации №2 сопровождается увеличением данного показателя в среднем на 14,1 %.

Данные биохимических исследований свидетельствуют о том, что сочетанное использование фармакологических средств природного происхождения обуславливает ингибирование процессов ПОЛ в гомогенатах головного мозга и печени крыс. В частности, курсовое использование комбинации №1 сопровождалось уменьшением содержания ТБК-реактивных продуктов в среднем на 21-42%; в сравнительном аспекте использование схемы №2 обуславливало снижение величины данного параметра в среднем на 22-58%.

Результаты проведенных морфологических исследований свидетельствуют о том, что действие на организм лабораторных животных гипоксического фактора приводит к неблагоприятным изменениям гистологического строения тканей внутренних органов (головного мозга) в период реоксигенации. Введение животным опытных групп комбинаций средств природного происхождения фитоэкстрактов обуславливает восстановление гистологической структуры тканей головного мозга.

**Выводы.** Курсовое комбинированное применение фитоэкстрактов, полученных из флоры Байкальского региона, является одним из эффективных способов профилактики и коррекции гипоксических состояний. В практическом аспекте предпочтительным является их сочетанное использование с  $\alpha$ -токоферолом.

Список литературы

1. Березовский В.А. Патогенные и саногенные эффекты действия гипоксии на организм человека // Кислородное голодание и способы коррекции гипоксии / Сборник научных трудов. – Киев.: Наукова думка, 1990. – С. 3-1.
2. Ванников Л.Л. Антигипоксическое действие ПСН. В кн. Тканевая гипоксия и ее коррекция. – Наука, Новосибирск: 1981. – С. 4-27.
3. Лукк М.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Сопоставление антигипоксических и антиоксидантных свойств производных аминотиола и триазининдола // Экспер. и клинич. фармакол. – 2009. – Т.72. №4. – С. 36-42.
4. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Окон М.С. и др. // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М.: НИИ фармакологии АМН СССР, 1989. – С. 80-82.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА**

**В.В. Перфильева, А.М. Табаева, Т.А. Кироненко**

*Научные руководители: д-р мед. наук, доц. А.В. Носарев,  
канд. биол. наук, доц. И.В. Мильто*

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** Нанотехнологии в медицине появились 15–20 лет назад и стали применяться для визуализации патологических изменений в органах и тканях, адресной доставки лекарственных средств и аналитической биохимии. Резко возросший интерес к наноматериалам вызван их фундаментальным значением в качестве нового научного направления, возникшего на стыке физики, материаловедения, химии, биологии и медицины [1].

Однако новые научные достижения не только способствуют развитию экономики, повышения качества жизни человека и т.д., но и ставят ряд задач, которые относятся, прежде всего, к проблеме воздействия наноматериалов и наночастиц на качество среды обитания человека, на животный и растительный мир, на качество сельскохозяйственной продукции и воды, на здоровье человека. Следовательно, необходимо с особым вниманием относиться к связанным с ними рискам [3; 5].

Наночастицы в тысячи раз меньше клетки, не нарушают кровообращения и легко входят в капилляры. Но, в современной литературе, до сих пор нет однозначных данных о том, могут ли наночастицы покидать кровеносное русло и накапливаться в тканях и органах или нет. По одним данным они не могут выйти через стенки капилляров в ткани, а по другим - длительное внутривенное введение суспензии нанопорошка магнетита сопровождалось его накоплением в клетках системы мононуклеарных фагоцитов печени, легкого и почек [4].

Действие нанопорошков на организм проявляется, прежде всего, в их присутствии как инородных тел, на клеточном и макромолекулярном уровнях, а так же в токсическом действии продуктов их взаимодействия

с биологическими жидкостями (ионы металлов, комплексные соединения) [3].

Несмотря на высокую биологическую активность наночастицы, ни в коем случае не следует преувеличивать их потенциальную опасность. В связи с тем, что огромная удельная поверхность наночастиц обуславливает их практически мгновенную коагуляцию в воздухе рабочей зоны (на производствах, при ингаляции) и достаточно быстрое оседание в виде хлопьев, возникновение опасных концентраций нанопорошков представляется маловероятным [1]. Поэтому, перед тем как рекомендовать применение наноматериалов, в каких – либо конкретных областях медицины или на предприятиях, необходимо детальное исследование различных аспектов их влияния на живой организм [2].

**Цель работы.** Изучить влияние наноразмерного магнетита на морфологическую структуру легких и трахеи морских свинок при ингаляторном действии.

**Материал и методы.** В работе использовались экспериментальные животные – половозрелые морские свинки – 10 особей, на 7 из которых проводилась ингаляция аэрозолем нанодисперстных частиц магнетита, 3 служили контролем. Ингаляция НП проводилась ежедневно в течение 60 минут курсом от 12 до 20 дней с помощью ультразвукового небулайзера «Муссон- 1М». Из легких морских свинок обеих групп, а так же трахеи морских свинок контрольной группы, после парафиновой заливки, готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином с докраской по методу Перлса. У животных контрольной группы исследовалась морфологическая картина трахеи после инкубации сегментов с нанопорошком магнетита с начальной концентрацией 0,03%. При этом, многорядный мерцательный эпителий удалялся из просвета трахеи механически, вращением деревянного шпателя в течение одной минуты. Далее изучались морфологические реакции в легких опытной группы и сравнивались с изменениями в легких у контрольной группы. Микроскопия гистологических срезов легких в опытной группе проводилась у животных, ингалированных 12 раз и более.

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования микроскопии легких морских свинок контрольной группы наблюдалась следующая картина:

- инфильтрация стромы мононуклеарными клетками;
- полнокровие микроциркуляторного русла;
- венозное полнокровие;
- периваскулярная инфильтрация вплоть до умеренного интерстициального отека;

- спазм бронхов среднего калибра. В просвете бронхов – мононуклеарные клетки, эпителиоциты и оксифильная бесструктурная масса.

При микроскопии опытной группы были выявлены все признаки характерные для животных контрольной группы с постепенным нарастанием картины неспецифического воспаления при увеличении количества ингаляций. А именно:

- спазм артерий, периартериальная инфильтрация, вплоть до выраженного отека;
- перибронхиальная инфильтрация вплоть до отека, отторжение эпителия бронхов;
- расширение межальвеолярных перегородок;
- выраженный интерстициальный отек\*;
- инфильтрация мононуклеарными клетками подслизистой оболочки крупного бронха, в просвете бронха – слизь и эритроциты; наличие плазмоцитов в инфильтрате\*\*
- инфильтрация стромы сегментоядерными клетками;
- эритроциты в просвете альвеол\*\*;
- макрофаги в просвете альвеол\*\*;
- Перлс - позитивные альвеолярные макрофаги\*\*.

\*- наблюдается с 14 ингаляций;

\*\* - характерно только для большого количества ингаляций: 17-20 раз.

Таким образом, для обеих групп характерна картина неспецифического интерстициального воспаления. Но в опытной группе воспаление было выражено наиболее сильно. При этом в опытной группе с увеличением количества ингаляций наноразмерного магнетита увеличивалось повреждение ткани легкого и бронхов: в строме легкого увеличивалось количество экссудата, количество моноцитов и макрофагов, в инфильтрате появились сегментоядерные клетки и плазмоциты; в просвете альвеол – эритроциты и макрофаги; а так же Перлс - позитивные альвеолярные макрофаги, когда количество ингаляций достигло 17 раз; усилились перибронхиальные и периартериальные отеки, отторжение эпителия в просвете бронхов.

При микроскопии трахеи наблюдалось:

- отслоение слизистой оболочки от фиброзно-хрящевой;
- инфильтрация собственной пластинки мононуклеарными клетками;
- отсутствие однослойного многорядного эпителия;
- на поверхности слизистой оболочки выявляется большое количество Перлс-позитивного материала, вероятно, представляющего

собой сорбировавшиеся при инкубации наноразмерные частицы магнетита;

- отечность адвентициальной оболочки;
- фиброзно-хрящевая оболочка без особенностей;
- перлс-позитивная реакция неспецифична.

**Выводы.**1) При ингаляторном воздействии наноразмерного магнетита в морфологической структуре легких морских свинок наблюдается картина неспецифических воспалительных изменений. При этом с увеличением количества ингаляций наночастиц магнетита увеличивается повреждение ткани легкого и бронхов.

2) При воздействии наноразмерного магнетита *in vitro* на морфологическую структуру трахеи морских свинок выявлено большое количество Перлс-позитивного материала, вероятно, представляющего собой сорбировавшиеся при инкубации наноразмерные частицы магнетита.

Список литературы:

1. Антипов, С.А. Наноразмерные пироуглеродные порошки железа как биоферромагнетики / С.А. Антипов, Г.Ц. Дамбаев, А.Е. Ермаков и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 139.
2. Вайсман, Я.И. Оценка потенциальных рисков нанотехнологий методом оценки жизненного цикла продукции / Я. И. Вайсман, В. В. Крманов, В. Н. Коротаев, И. В. Анциферова // Научные исследования и инновации. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 100-109.
3. Величковский, Б.Т. Об экспресс-методе прогнозирования возможного патологического влияния наночастиц на организм / Б.Т. Величковский // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 4 (68). – С. 72-76.
4. Мильто, И.В. Морфологические эффекты взаимодействия организма с наноматериалами в эксперименте / И.В. Мильто // Материалы докладов X конгресса международной ассоциации морфологов г. Ярославль, 29-30 СЕНТЯБРЯ 2010 Г. – Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 12-229.
5. Jones, C. *In vitro* assessments of nanomaterial toxicity / C. Jones, D. W. Grainger // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2009. – V. 61, № 6. – P. 438-456.

## **НОСИТЕЛЬСТВО ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР И ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА** **О.В. Печенова**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Р.И. Плешко*  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** Вирус Эпштейна-Барр широко распространен в человеческой популяции. Как показали эпидемиологические исследования, инфицированность ВЭБ детей до 5 лет в России составляет 50%, а взрослых - 80% [1]. В организме человека ВЭБ может существовать в двух формах: в виде носительства, которое определяется ПЦР – детекцией вирусной ДНК в крови, и в латентной форме, когда вирус встраивается в

геном клеток человека. В зараженной клетке реализуется лишь часть генетической информации ВЭБ, образования его потомства не происходит, однако при делении клетки вирусный генوم воспроизводится и с хромосомами передается дочерним клеткам. В настоящее время отсутствуют данные о роли вирусной инфекции, в частности, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) в патогенезе гастрита. Гастрит – одно из широко распространенных заболеваний желудка в современном мире, встречающееся у 85% больных, которые жалуются на диспепсические расстройства. Воспаление слизистой оболочки (СО) желудка, как правило, развивается при условии снижения защитных цитопротективных свойств слизи. К этиологическим факторам гастрита относят *Helicobacter pylori*, курение и злоупотребление алкоголем, длительный стресс, рефлюкс желчи, хронические инфекции, аутоиммунные заболевания и т. д.

**Цель работы.** Выявление особенностей воспалительного инфильтрата в СО желудка у больных гастритами, ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр.

**Материал и методы.** Было обследовано 2 группы больных. Первую группу включали пациенты, инфицированные ВЭБ, что подтверждалось ПЦР-детекцией (ВЭБ-позитивный гастрит, n=10), у пациентов из второй группы фрагменты вирусной ДНК в крови не выявлялись (ВЭБ-негативный гастрит, n=26). Все исследования проводились с информированного согласия пациентов. Было проведено фиброгастродуоденоскопическое исследование, в ходе которого взяты гастробиоптаты желудка. На гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, проводили подсчет общей клеточности и содержание отдельных клеточных элементов (плазмоциты, лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги) в 1 мм<sup>2</sup> СО. Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS v.11.5. Была произведена описательная статистика малых выборок, с помощью подсчета Ме и квартилей Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>. Различия между группами считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования было установлено, что наибольшая клеточность воспалительного инфильтрата в СО отмечалась в группе больных гастритом, ассоциированным с ВЭБ (Ме=3399,58; 2615,90-4100,00), что значимо отличалось от значений в группе больных гастритом без вируса герпеса (Ме=1568,18; 1224,99-1708,88 в 1 мм<sup>2</sup>). Это свидетельствует в пользу того, что при ВЭБ - позитивном гастрите более активно протекают воспалительные процессы, приобретающие лимфоплазмочитарный характер. Выявлено увеличение количества плазмоцитов с существенным преобладанием их числа в группе ВЭБ – позитивных гастритов (Ме=1030,39; 866,54-1231,45 в 1 мм<sup>2</sup>; Ме=318,00; 223,22-406,92 – при ВЭБ-негативных гастритах). Плотность лимфоцитов в СО желудка при ВЭБ-носительстве было также выше

( $Me=1588,00$ ;  $1079,54-2227,27$  в  $1 \text{ мм}^2$ ). Более высокая плотность лимфоцитов и плазмочитов может стать доказательством активации иммунной системы при ВЭБ – инфекции, в большей степени, ее гуморально-го звена. В то же время в группе ВЭБ - позитивных гастритов отмечалось более высокое число макрофагов ( $Me=69,00$ ;  $52,72-100,00$  в  $1 \text{ мм}^2$ ;  $Me=40,45$ ;  $24,35-47,51$  в  $1 \text{ мм}^2$  – при ВЭБ-негативных формах), что возможно, связано с активацией миграции этих клеток. Исследования показали, что во всех гастробиоптатах присутствовала эозинофильная инфильтрация. Она была более выражена в группе ВЭБ-позитивных гастритов ( $Me=309,67$ ;  $109,56-318,75$  в  $1 \text{ мм}^2$ ,  $Me=141,76$ ;  $65,96-176,43$  в  $1 \text{ мм}^2$  соответственно). Показательно, что при ВЭБ-инфекции отмечена более высокая плотность инфильтрации СО желудка нейтрофилами ( $Me=94,54$ ;  $61,94-177,27$ ); по сравнению с группой ВЭБ - негативных гастритов:  $Me=59,06$  ( $36,39-86,35$ ).

**Вывод:** Таким образом, у больных ВЭБ-позитивным гастритом воспалительные процессы протекают более активно и носят преимущественно лимфоплазмочитарный характер. Полученные данные говорят о том, что существенную роль в развитии ВЭБ-позитивного гастрита играют иммунные реакции, протекающие по гуморальному типу. Возможно, вирусная персистенция способствует пролиферации лимфоцитов, что увеличивает их плотность во всех лимфопролиферативных органах, включая, лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками. Полученные нами данные согласуются с сообщением Gregory C. e.a. [2] о способности ВЭБ повышать выживаемость В-лимфоцитов и подавлять их гибель. При отсутствии адекватного контроля со стороны основных факторов противовирусного иммунитета (цитотоксические лимфоциты, НК-клетки, Th1-зависимые механизмы иммунного ответа) возможна неконтролируемая пролиферация ВЭБ (+) В-лимфоцитов [2].

Список литературы:

1. Аранкин Л.И., Залу Н.А. // Ж. микробиол. – 1982. – Т.1, №1. – С. 26-32.
2. Gregory C., Dive C., Henderson S. et al. // Nature. – 1991. – V. 349. – P. 612.

## **ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ CD3 И CD19 РЕЦЕПТОРОВ НА ПОВЕРХНОСТИ УФ-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ**

**С.И. Позднякова, О.В. Земченкова**

*Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. О.В. Башарина*

*Воронежский государственный университет, г. Воронеж*

**Введение.** Одной из актуальных задач фотоиммунологии является выяснение механизмов терапевтического действия УФ-света. Ауто-трансфузия УФ-облученной крови (АУФОК) широко используется в различных областях клинической медицины. Установлено, что использова-

ние этого метода для лечения широкого спектра заболеваний сопровождается улучшением иммунологического статуса организма, которое может быть следствием структурно-функциональных изменений иммунокомпетентных клеток крови, индуцируемых при действии на нее УФ-света в терапевтических дозах [1].

Процесс развития иммунного ответа организма на проникновение инфекции или какие-либо другие воздействия сопровождается значительными изменениями состава иммунокомпетентных клеток, в том числе происходит появление на клеточной поверхности определенных функциональных молекул – внутриклеточных маркеров [2, 3]. Модуляция экспрессии функционально значимых молекул является одним из эффективных механизмов иммунорегуляции в условиях воздействия УФ-излучения.

**Цель работы.** В связи с вышесказанным целью работы явилось изучение влияния УФ-света на уровень экспрессии CD3 - поверхностного маркера Т-лимфоцитов и CD19 – мембранного гликопротеида, принимающего участие в регулировании развития В-лимфоцитов, их активации и дифференцировки. Представлялось важным исследовать изменение уровня экспрессии указанных маркеров на поверхности лимфоцитов в присутствии плазмы крови и циклогексимида в ходе суточной инкубации.

**Материал и методы.** Объект исследования – лимфоциты крови доноров. Выделение лимфоцитов из периферической крови доноров осуществляли путем ее центрифугирования в градиенте плотности фиколлурографина ( $\rho=1,077 \text{ г/см}^3$ ).

УФ-облучение лимфоцитов ( $2 \cdot 10^6$  клеток/мл) проводили при их непрерывном перемешивании магнитной мешалкой в термостатируемой кювете ( $20 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ ) с помощью ртутно-кварцевой лампы типа ДРТ-400 через светофильтр УФС-1 с полосой пропускания 240–390 нм в течение 1 и 5 минут. Интенсивность облучения составила  $151 \text{ Дж}/(\text{м}^2 \cdot \text{мин})$ . Объем вносимого в кювету образца – 2 мл.

Нативные и облученные лимфоциты инкубировали в питательной среде RPMI-1640 в отсутствие и в присутствии циклогексимида ( $10^{-4}$  моль/л) и в присутствии аутологично плазмы крови (18%) при температуре  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  в атмосфере с  $[\text{CO}_2] = 5 \%$ .

Влияние УФ-излучения на уровень экспрессии молекул рецепторного комплекса CD3 и CD19 на поверхности мембран Т- и В-лимфоцитов соответственно определяли с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Измерения проводили на цитофлуориметре CyFLOW space (Partec). Двойное окрашивание клеток проводили с использованием моноклональных антител CD3 (FITC), CD19 (PE; Beckman Coulter, USA).

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного исследования нами было выявлено незначительное снижение в ходе суточной ин-

кубации (в отсутствие плазмы) уровня экспрессии как CD3, так и CD19 рецепторов. Это может быть обусловлено тем, что при отсутствии ростовых факторов, содержащихся в плазме, синтез белка *de novo* не происходит, поскольку уровень экспрессии изученных маркеров при инкубации лимфоцитов в присутствии циклогексимида такой же, как и при инкубации клеток без него. При инкубации в присутствии плазмы уровень экспрессии CD3 и CD19 не отличается от значения данного параметра у нативных клеток непосредственно после выделения.

При воздействии УФ-света в дозе 151 Дж/м<sup>2</sup> на лимфоциты происходит статистически достоверное понижение уровня экспрессии исследуемых маркеров в ходе суточной инкубации без плазмы по отношению к таковому для нативных инкубированных клеток.

В ходе инкубации облученных клеток в присутствии плазмы наблюдается увеличение уровня экспрессии CD3 и CD19 рецепторов по сравнению с необлученными клетками после инкубации без плазмы. Установлено, что в присутствии циклогексимида происходит значительное (почти в два раза) снижение экспрессии CD3 и CD19 рецепторов по сравнению с данным параметром у интактных клеток. Следовательно, повышение уровня экспрессии CD3 и CD19 маркеров в облученных лимфоцитах связано с активацией синтеза данных белков в присутствии аутологичной плазмы. Это может быть обусловлено тем, что при УФ-облучении происходит образование АФК, которые вызывают переход транскрипционных факторов в активное состояние.

#### **Выводы.**

1. Было выявлено снижение уровня экспрессии CD3 и CD19 рецепторов в ходе суточной инкубации лимфоцитов без плазмы. При инкубации в присутствии плазмы уровень экспрессии CD3 и CD19 не отличается от значения данного параметра у нативных клеток.

2. При воздействии УФ-света на лимфоциты в дозе 151 Дж/м<sup>2</sup> происходит понижение уровня экспрессии CD3 и CD19 маркеров в ходе суточной инкубации без плазмы по сравнению с необлученными клетками.

3. В ходе инкубации облученных клеток в присутствии плазмы выявлено увеличение уровня экспрессии CD3 и CD19 рецепторов по сравнению с инкубированными необлученными клетками.

4. Повышение уровня экспрессии маркеров CD3 и CD19 в облученных лимфоцитах при инкубации в присутствии плазмы обусловлено активацией синтеза белков.

#### Список литературы:

1. Карандашов В. И. Фототерапия / В. И. Гольдштейн, Петухов Е. Б., Зродников В. С. – М.: Медицина, 2001. – 392 с.
2. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 581 с.
3. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы (III-V). – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН -S- ТРАНСФЕРАЗ У ЖИТЕЛЕЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

**А.В. Рыжкова**

*Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. В.И. Минина*

*Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово*

**Введение.** Рак легкого (РЛ) занимает лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости мужчин в мире, в России и Кемеровской области. В разных географических регионах среди мужчин ежегодно регистрируется от 5,3 до 99,7 новых случаев РЛ на 100000 человек в год. В России ежегодно от РЛ погибает свыше 60000 человек, что составляет более 20% всех умерших от злокачественных опухолей [1]. Развитие злокачественной опухоли — многофакторный и многостадийный процесс, в основе развития которого лежит сочетанное воздействие экзогенных и эндогенных факторов. Для РЛ наиболее важными экзогенными факторами считаются: курение, загрязнение окружающей и производственной среды, воздействие излучений радона и продуктов его распада. К эндогенным факторам следует отнести индивидуальные особенности функционирования защитных систем организма (система метаболизма ксенобиотиков, репарации ДНК, иммунная система и др.), эффективность работы которых генетически детерминирована.

Гены GSTM1 и GSTT1 вовлечены в детоксикацию мутагенных промежуточных метаболитов, образующихся в организме, под действием ферментов первой фазы биотрансформации. У человека GSTM1 локализован на 1 хромосоме в области 1p13.3. GSTT1 осуществляет детоксикацию, главным образом токсичных галогенпроизводных углеводов, в избытке содержащихся в атмосфере. GSTT1 картирован на 22 хромосоме в локусе 22q11.2. Генотип GSTM1 0/0 повышает чувствительность к химическим канцерогенам, предрасполагает к раку легких. В целом, данные литературы говорят о том, что нулевой вариант гена GSTM1 предрасполагает к тем видам злокачественных образований, для которых в качестве этиологического фактора служит табачный дым (tobacco-linked cancers), в то время как для GSTT1 0/0 такая связь в большинстве случаев не характерна [5].

В ряде работ показано, что функциональную значимость в развитии онкопатологии может иметь не один конкретный рискованный генотип, а их специфическая комбинация. Например, было отмечено, что повышенный риск РЛ у курильщиков европеоидной расы имеют индивиды с комбинацией генотипов GSTM1-нуль, GSTP1 AG+GG и GSTM3 AA [4]. Многообразие и противоречивость литературных данных относительно ассоциаций между полиморфизмом генов GST и риском РЛ, влияние на результаты исследований множества «дополнительных» факторов (таких как национальность, вредные привычки, воздействие факторов

окружающей среды, а также влияние полиморфных вариантов других генов) обуславливает необходимость продолжения подобных исследований. Особую актуальность приобретает изучение роли полиморфных маркеров генов в формировании риска РЛ в популяциях, подвергающихся интенсивному воздействию канцерогенных факторов. Примером могут служить группы жителей Кемеровской области, на территории которой активно ведется угледобыча, приводя к мощному техногенному загрязнению окружающей среды.

В связи с этим, целью данного исследования стало изучение полиморфизма генов GST у больных раком легкого и здоровых людей, проживающих в Кемеровской области.

**Материал и методы.** В программу исследования были включены 367 мужчин. Из них в исследуемую группу вошло 242 человека больных раком легкого, поступивших на лечение в Кемеровский областной онкологический диспансер. Группу сравнения составили 125 здоровых людей, также проживающих в Кемеровской области и не имеющих онкологических заболеваний. Средний возраст в группах составляет 50 лет.

Для выполнения молекулярно-генетических исследований у всех обследованных доноров была забрана венозная кровь на антикоагулянте (0,25 мМ ЭДТА-Na), с последующим получением лейкоцези. Выделение ДНК из этого биологического материала проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Образцы ДНК растворяли в 10 мМ Tris/1 EDTA, pH 8.0 и хранили при -20° С. Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизмов *GSTM1* и *GSTT1* разработаны ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск).

Типирование генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом мультиплексной ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени. Для исключения отсутствия флуоресцентного сигнала в связи с отсутствием ДНК или ингибированием ПЦР в реакционные смеси добавлялись в качестве внутреннего контроля ПЦР праймеры LTM (low temperature melting) (5'-TGGGTGCTAGAGGTATAATCG-3' и 5'-TTAGAGGAAGCTGGGTAAGAG-3'). Амплификацию осуществляли с применением методики hot-старт, при этом праймеры и dNTP с помощью парафина отделяются от ДНК и Taq-полимеразы. Амплификацию проводили с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США). ПЦР проводили при следующих условиях: начальная денатурация 2 мин при 95°С, далее 40 циклов при следующих условиях: денатурация 10 сек. при 95°С, отжиг праймеров 10 сек. при 66°С, элонгация 10 сек. при 72°С, регистрация флуоресцентного сигнала 10 сек. при 78°С, затем 10 сек. при 85°С. Затем регистрировали кривые плавления: 60 циклов по 10 сек. с повышением температуры на 0,5°С в каждом цикле - начальная температура составила 65°С для *GSTM1*+LTM и 70°С для *GSTT1*+LTM, регистрацию флуоресцентного сигнала производили в каждом цикле. По-

лученные результаты интерпретировали исходя из анализа графиков накопления флуоресценции, специфичность оценивалась с помощью кривой плавления. Температура плавления составляла 85°C для *GSTM1* и 91°C для *GSTT1*. Отсутствие флуоресцентного сигнала указывало на гомозиготность индивидуума по делеции гена («0»). Гетерозиготы по мутации (генотип «+ / 0») рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов («+»).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA for Windows 6.0». При сравнении частот генотипов применяли стандартный критерий  $\chi^2$  Пирсона. При условии, когда объем выборки не превышал 10 случаев, использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса (Y), когда объем выборки не превышал 5 случаев – критерий Фишера (F). Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Частота встречаемости генотипа *GSTT*-null в группе больных РЛ составляет- 21,9%, тогда как в группе сравнения- 31,06%. Наблюдаемые различия оказались статистически недостоверными ( $p = 0,677$ ).

Частота встречаемости генотипа *GSTM*-null в группе больных РЛ составляет- 35,9%, тогда как в группе сравнения- 41,6%. Наблюдаемые различия так же оказались статистически недостоверными ( $p = 0,345$ ). Анализ комбинаций генотипов *GSTT* и *GSTM* не показал достоверных отличий частоты их встречаемости в группах РЛ и здоровых доноров.

По данным современной литературы, *GSTM1*-null генотип оценивается как вероятный фактор риска для развития РЛ. Но для некоторых популяций статистическая значимость ассоциаций подтверждена не была. Так, например, в бразильской популяции не находили значимого увеличения риска развития РЛ, связанного с 0/0- генотипом *GSTM1* [3]. Литературные данные по полиморфизму гена *GSTT1* при РЛ противоречивы. Увеличение частоты нулевого аллеля отмечено у китайской, азиатской популяций, у жителей Мексики, Индии, Дании, у европеоидов *GSTT1*\*0 увеличивал риск для аденокарциномы и плоскоклеточной формы РЛ. В ряде работ показано, что функциональную значимость в развитии онкопатологии может иметь не один мутантный генотип, а их специфическая комбинация. Было отмечено, что риск РЛ увеличивается для людей, одновременно несущих делецию генов *GSTM1* и *GSTT*[2].

**Выводы.** Ассоциаций между делеционными полиморфизмами генов *GSTT1* и *GSTM1* и риском развития рака легкого в Кемеровской популяции не обнаружено, что может быть как особенностью данной выборки, так и недостаточным объемом исследованных групп.

Список литературы:

1. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практич. онкол. –2000. – Т. 3. – С. 3–7.

2. Cajas-Salazar N., Sierra-Torres C.H., Salama S.A. et al. Combined effect of MPO, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on chromosome aberrations and lung cancer risk // Int. J. of Hygiene and Env. Health. – 2003. – V. 206, Iss.6. – P. 473-483.
3. Honma H., De Capitani Eduardo M, Perroud Jr. Maurício W. et al. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500207007313> – aff1#aff1 Influence of p53 codon 72 exon 4, GSTM1, GSTT1 and GSTP1\*B polymorphisms in lung cancer risk in a Brazilian population // Lung Cancer. – 2008. – Vol. 61, Issue 2. – P. 152-162.
4. Jourenkova-Mironova N., Wikman H., Bouchardy C. et al. Role of glutathione S-transferase GSTM1, GSTM3, GSTP1 and GSTT1 genotypes in modulating susceptibility to smoking-related lung cancer // Pharmacogenetics. – 1998. – V. 8. – P. 495-502.
5. Saarikoski ST, Voho A, Reinikainen M. et al. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P.516-521.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОНТРАСТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА НОВОГО Mn-СОДЕРЖАЩЕГО ВЫСОКОЛИПОФИЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ ПРИ МРТ**

**М.Ю. Санников, К.А. Кофанова, П.Е. Бушлатов**

*Научный руководитель: канд. мед. наук О.Ю. Бородин*

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** В настоящее время все больше внимания уделяется МР-контрастным средствам, способным проникать через неповрежденную клеточную стенку и обладающим в какой-либо степени специфическим контрастным усилением. Наиболее известным на территории РФ гепатоспецифическим контрастным соединением является Gd-ЕОВ-ДТРА или гадокетовая кислота (примовист). Благодаря наличию этоксибензильной группы с комплексом Gd-ДТРА обладает слабыми липофильными свойствами и в эксперименте на животных (крысах) около 50% от введенной дозы накапливается гепатоцитами печени. Контрастные вещества накапливаются гепатоцитами при участии мембранных полиспецифических белков переносчиков для органических анионов.

Молекула гепатоспецифического КС получается методом придания гидрофильному парамагнитному комплексному соединению какой-либо степени липофильности путем введения в структуру молекулы органической жирной группы, а кинетика распределения и участие специфических переносчиков зависит, в том числе, и от молекулярной массы полученного соединения.

**Цель работы:** исследовать контрастирующий эффект нового Mn-содержащего высоколипофильного соединения в эксперименте на животных.

**Материал и методы.** Исследования на контрастирующую активность проводили на высокопольном МР-томографе TOSHIBA EXCELART VANTAGE AGV 1.5T. Исследовалось парамагнитное контрастное соединение GDOF-Mn-DTPA, полученное на кафедре органического синтеза Томского политехнического университета. В экспериментах использовался коллоидный раствор GDOF-Mn-DTPA с концентрацией 0.08 ммоль/мл и значением рН 8-9. Экспериментальное исследование выполнялось на 10 крысах породы Вистар массой 270-310 г. Для обеспечения неподвижности использовался наркотический препарат Золетил-100 – препарат для общей анестезии. После проведения анестезии и введения контрастного соединения животных фиксировали в положении на спине и помещали в центр магнитного поля томографа. Для исследования использовалась жесткая катушка для позвоночника с высоким соотношением уровня сигнал/фон. Общая продолжительность сканирования составляла от 40 до 60 минут. Для сравнительной оценки контрастирующей активности использовалось отношение контраст-фон (CNR), которое рассчитывалось для каждой области интереса: печень, почки, сердце. CNR рассчитывалось как разность интенсивностей области интереса и мышечной ткани плеча правой передней конечности, с последующим делением их разности на величину стандартного отклонения от фона. Полученные коэффициенты усреднялись с получением средних значений отношений контраст-фон и их стандартного отклонения.

**Результаты и обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют о высокой гепатотропной активности для GDOF-Mn-DTPA уже с первой минуты после введения препарата и выходом на плато к 20 минуте. Было отмечено отсутствие почечного клиренса. Метаболизм молекулы GDOF-Mn-DTPA вероятнее всего происходит внутри гепатоцитов печени – через сутки признаков наличия препарата и его метаболитов в ткани печени не выявлено.

**Вывод.** Макромолекулярное комплексное парамагнитное соединение GDOF-Mn-DTPA обладает очень высокой гепатотропной активностью, избирательно накапливается в паренхиме печени. По характеру контрастного усиления GDOF-Mn-DTPA накапливается и метаболизируется в ткани печени, не проходит через гепатобилиарный барьер и не экскретируется клубочками почек.

Список литературы:

1. Антонов, В. Ф. Биофизика / В. Ф. Антонов, А. М. Черныш, В. И. Пасечник. – М. : Арктос-Вика-пресс, 1996.
2. Албертс, Б., Брей, Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. В 3-х томах. Том 1. / Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис. – М. : Мир, 1994.
3. Leonhardt, M., Keiser, M., Oswald, S., Kuhn, J., Grube, M., Kroemer, H., Siegmund, W., Weitschies, W. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA, role of human organic anion transporters. // Drug Metab Dispos. – 2010. – Apr. 20.

# АККУМУЛЯЦИЯ МЕТАЛЛОВ ЛИПОЙ МЕЛКОЛИСТНОЙ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА СТЕРЛИТАМАК)

Р.Р. Сафиуллин, Ш.Ф. Хамидуллин, Д.В. Максимова, К.Ф. Гареева

*Научный руководитель: канд. биол. наук Р.А. Сейдафаров*

МАОУ СОШ № 7, р.п. Приютово

**Введение.** Город Стерлитамак является крупным промышленным центром Предуралья (более 300 тыс. т. загрязняющих веществ, выбрасываемых в атмосферу ежегодно) и характеризуется полиметаллическим типом загрязнения окружающей среды [1]. Известно, что на территории Республики Башкортостан произрастает свыше 35 % липняков России [2]. В связи с этим актуальным является вопрос о способности насаждений данного вида, произрастающих в непосредственной близости от источников загрязнения, накапливать различные металлы в течение вегетации.

**Цель работы.** Изучить способность вегетативных органов липы мелколистной накапливать различные металлы

**Материал и методы.** Вначале было проведено рекогносцировочное обследование территории Стерлитамакского промышленного центра. Далее по стандартным методикам [5] в одновозрастных насаждениях липы мелколистной (35-40 лет; припевающий класс возраста) были заложены пробные площади в непосредственной близости от источников техногенных выбросов (зона загрязнения; расстояние от источников загрязнения – не более 3 км) и в зоне контроля (расстояние от источников загрязнения – более 30 км против направления господствующих ветров).

Была изучена аккумулирующая способность листьев, скелетных (> 3 мм в диаметре) и полускелетных (1-3 мм в диаметре) корней липы мелколистной [4], произрастающей в черте города на расстоянии 3 км от источников техногенных выбросов (зона загрязнения). Для сравнения были выбраны древостои в 40 км от города (зона контроля). Сбор листьев осуществлялся с модельных деревьев (со средними значениями высоты и диаметра ствола) в конце каждого месяца вегетации. Для отбора корней закладывались почвенные траншеи до глубины 30 см. Концентрация металлов определялась атомно-адсорбционным анализом. Также определялось содержание металлов в почве [3].

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что листья липы мелколистной способны накапливать в течение вегетационного периода следующие металлы: Cu (26,2 – 45,4 мг/кг), Pb (5,0 – 8,7 мг/кг), Zn (< 0,35 мг/кг), Mn (823,4 – 1301,6 мг/кг), Cr (2,0 – 45,2 мг/кг), Ni (98,0 – 110,2 мг/кг), Co (2,7 – 3,9 мг/кг), Cd (0,98 – 1,9 мг/кг). Концентрации указанных металлов в зоне контроля в среднем в 7-10 раз меньше, чем в зоне загрязнения.

Содержание данных металлов в скелетных и полускелетных корнях липы мелколистной в зоне загрязнения следующее: Cu (53,8 – 74,4 мг/кг), Pb (1,0 – 2,3 мг/кг), Zn (< 0,20 мг/кг), Mn (1206,5 – 1598,7 мг/кг), Cr (12,4 – 21,5 мг/кг), Ni (32,6 – 44,8 мг/кг), Co (1,9 – 3,5 мг/кг), Cd (0,74 – 1,4 мг/кг). В зоне контроля в корнях отмечены лишь следы меди, марганца, свинца и кобальта.

Примечательно, что в течение вегетации концентрация меди и марганца в листьях существенно (на 30-40 %) уменьшается, в то время как их содержание в корнях увеличивается (на 25-30 %). По-видимому, возможно вести речь о миграции данных элементов из листьев в корни к концу вегетационного периода.

В почве под насаждениями липы мелколистной в зоне загрязнения обнаружены следующие металлы: Co (24,5 – 30,0 мг/кг), Cu (33,1 – 42,5 мг/кг), Ni (117,1 – 205,9 мг/кг), Cr (120,8 – 168,0 мг/кг), Cd (0,32 – 1,2 мг/кг), Mn (1017,1 – 1275,4 мг/кг). К концу вегетации происходит некоторое уменьшение содержания в почве кобальта, меди, хрома и марганца. Вероятно, это связано с поглощением данных металлов поглощающими (< 1 мм в диаметре) корнями липы. В зоне контроля содержание указанных металлов в почве меньше в 8-11 раз.

#### **Выводы:**

1. Липа мелколистная характеризуется хорошей способностью аккумулировать металлы.

2. Липа мелколистная может быть рекомендована в качестве вида, способного выполнять средостабилизирующую роль в промышленных центрах Предуралья с полиметаллическим загрязнением окружающей среды.

#### **Список литературы:**

1. Государственный доклад о состоянии окружающей природной среды республики Башкортостан в 2006 году. – Уфа, 2007. – 274 с.
2. Кучеров Е.В., Лазарева Д.Н., Десяткин В.К. и др. Дикорастущие лекарственные растения Башкирии. – Уфа: Башкиргоиздат, 1975. – 320
3. Методы изучения лесных сообществ / Андреева Е.Н., Баккал, И.Ю., Горшков В.В. и др. – СПб.: НИИХимии СПбГУ, 2002. – 240 с.
4. Рахтеенко И.Н. Корневые системы древесных и кустарничковых пород. – М.: Гослесбумиздат, 1952. – 106 с.
5. Сукачев В.Н. Программа и методика биогеоценологических исследований. – М.: Наука, 1966. – 333 с.

# КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХАРАКТЕРА ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭСТРОНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС

Н.Н. Седых, Б.И. Завидовский

*Научный руководитель: канд. биол. наук Г.А. Фролова*  
Донецкий национальный университет, г. Донецк, Украина

**Введение.** Депрессия и стрессы – наиболее распространенные психопатологические состояния человека [2]. Очень часто человек не в состоянии самостоятельно справиться с проявлениями депрессий и вынужден обращаться за помощью врача или принимать фармакологические препараты [1]. Экзогенным фактором, влияющим на поведение являются половые гормоны, поэтому их роль в поведении является необходимым источником для медицины, разработки тактики лечения различных психических расстройств, определения показаний гормональной терапии.

**Целью** данной работы является изучение и оценка изменений характера поведенческой активности белых крыс, стрессированных иммобилизацией (ИМ) в тесте «продырявленное поле» (ПП), а также в тесте «открытое поле» (ОП) [3] при введении женского полового стероида эстрона (фолликулин, Е1).

**Материал и методы:** опыт проведен на 40 половозрелых крысах-самцах, которых разделили на две группы: животные первой были стрессированы иммобилизацией, второй – вместе с действием иммобилизационного стресса получали подкожные инъекции эстрона из расчета 1 мкг / кг. Внутри каждой группы по правилу сигмального отклонения были выделены три субпопуляции с высоким, средним и низким уровнем начальной поведенческой активности.

**Результаты и обсуждение.** В тестировании на ПП [3] регистрировали следующие показатели: исследовательскую активность (ИА), двигательную активность (ДА) и количество актов груминговой активности. Полученные данные после тестирования на ПП были обработаны стандартными методами математической статистики. Так при сравнении данных полученных в первой группе в контроле и после иммобилизационного стресса отмечены следующие изменения показателей: ИА и ДА достоверно увеличилась у животных с низкой активностью (в 10 раз и на 195% соответственно, ( $p_u < 0,01$ )), проявились акты груминга, который отсутствовал при контрольном тестировании; у животных со средней активностью произошло угнетение ИА и ДА (на 55,2% ( $p_u < 0,05$ ) и 57,63% ( $p_u < 0,01$ ) соответственно) и уменьшение количества актов груминга (на 59,26%  $p_u < 0,01$ ); у особей с высоким уровнем поведенческой активности произошло уменьшение ИА (на 62,38%  $p_u < 0,01$ ), уровень ДА достовер-

ных изменений не претерпел, количество актов груминга упало на 74,8% ( $p_u < 0,01$ ).

У животных второй группы при сравнении данных контроля и опыта (иммобилизация + эстрон) выявлены следующие изменения показателей: у животных с низкой активностью введение эстрогена привело к резкому увеличению количества всех поведенческих актов – в частности уровень ИА увеличился более чем в 7 раз ( $p_u < 0,01$ ), ДА в 4 раза ( $p_u < 0,01$ ), количество актов груминга в 5 раз ( $p_u < 0,01$ ). В субпопуляции со средним уровнем поведенческой активности уровни ИА и ДА не претерпели достоверных изменений, однако произошло значительное повышение количества актов груминга – на 180% ( $p_u < 0,01$ ). У животных субпопуляции с высоким уровнем поведенческой активности произошло достоверное падение показателя исследовательской активности на 49,1% ( $p_u < 0,01$ ), на уровне других показателей достоверных изменений не выявлено.

Также для проведения эксперимента был выбран тест «открытое поле». Он традиционно употребляется при анализе эффектов новых препаратов на двигательную активность грызунов. Размещенные на незнакомой открытой площадке животные демонстрируют ориентировочно-исследовательские реакции, в том числе - характерное замирание, необходимое для оценки степени риска. Об этом можно судить по изменению двигательной / исследовательской активности, оцениваемой по качеству пересеченных квадратов, начерченных на полу (горизонтальная активность), число которых увеличивается под действием психостимуляторов и специфически снижается при введении анксиолитиков [3]. Иногда центр поля выделяют от "пристенных" квадратов, при этом число заходов в центр открытого поля используется как показатель исследовательской активности. Также разделяют другие формы поведения, например стойки. В данном тесте их рассматривают как индекс исследовательской активности, чувствительной к уровню тревожности. Наконец, весьма ценную информацию может также принести регистрация других форм поведения - груминга, дефекации [4], уринации [5] и так далее. Кроме того, в «открытом поле» удобно наблюдать за отклонениями в моторной сфере, такими как шаткость походки, тремор и т.п. В целом считается, что снижение общей подвижности животных в данном тесте является следствием повышения уровня их стрессированности.

В ходе эксперимента установлено, что иммобилизационный стресс вызвал значительный поведенческий дефицит в подгруппе животных с исходно высоким уровнем исследовательской активности ( $p_u < 0,01$ ), в то время как остальные подгруппы оказались не чувствительны к данному воздействию. Экзогенное введение эстрогенов изменило чувствительность среднеактивных крыс к действию ИМ: ИА сократилось в 1,2 раза ( $p_u < 0,01$ ). Характер реакции высоко- и низкоактивных крыс на совмест-

ное действие стресса и эстрогеном соответствовал результатам, полученным на фоне иммобилизации. Эстроген снизил ( $p_u < 0,05$ ) проявление груминговой активности у исходно среднеактивных крыс на фоне иммобилизационного стресса, что свидетельствует о его некотором анксиолитическом действии. Кроме того, обращает на себя внимание резкое снижение эмоциональности ( $p_u < 0,01$ ) в подгруппах с крайним уровнем активности на фоне сочетанного введения эстрогена и воздействия стресса, у среднеактивных крыс эмоциональность сокращалась только после влияния ИМ.

#### **Выводы:**

1. Иммобилизация, как способ вызова депрессивных состояний подтвердила себя корректной моделью, при изучении ее эффектов на животных условного контроля и для использования ее при изучении эффектов действия эстрогена в данном опыте.

2. Чувствительность животных к действию стрессового фактора зависит от исходного уровня поведенческой активности крыс.

3. Выраженность действия эстрогена на животных, подвергшихся воздействию стресса, зависит от индивидуальной чувствительности подопытных животных и уровня их первоначальной поведенческой активности.

4. Полученные результаты смогут послужить источником понимания важности оценки психического состояния пациента, при подборе правильного лечения с использованием гормональных препаратов.

#### **Список литературы:**

1. А.С.Аведисова, С.В.Панюшкина, Б.М.Коган К вопросу о патогенетическом обосновании дифференцированной психофармакологии тревожных состояний// Соц. клин. психиатрия. –1995. - Т. 3. – С. 106-113.
2. Г.Г.Аракелов. Стресс и его механизмы // Вестник МГУ, Сер. 14 (Психология). – 1995. - № 4. – С. 45-54.
3. Я.Буреш, О.Бурешова, Дж.П.Хьюстон. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения, «Высшая школа», Москва, 1991, 399с.
4. Г.А.Вартанян, Е.С.Петров. Эмоции и поведение, «Наука», Ленинград, 1989, 144 с.
5. Калуев А.В. Уринация и поведение, КСФ, Киев, 2001, 138 с.

# ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К ТРАНСФОРМИРУЮЩЕМУ ФАКТОРУ РОСТА $\beta_1$ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ БРОНХОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.А. Силютин

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Е.А. Геренг*  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**Введение.** Морфологическая оценка изменений, развивающихся в бронхо-легочной системе при том или ином патологическом процессе служит основой для понимания закономерностей компенсаторно-приспособительных и дезадаптивных процессов в органах дыхания [1].

По результатам последних исследований тяжелая форма бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляют от 5 до 20% в общей структуре всех болезней органов дыхания, сопровождаясь высокой частотой жизнеугрожающих обострений и смертностью пациентов [2].

Воспаление дыхательных путей является чрезвычайно сложным регуляторным механизмом и протекает с участием активированных иммунокомпетентных клеток ростовых факторов, цитокинов, каскадные взаимодействия которых с окружающими структурами приводят к характерным патоморфологическим и патофизиологическим проявлениям заболеваний [5].

Предпосылкой для проведения данной работы послужили противоречивые данные о взаимосвязи трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) и его значение в формировании ремоделирования бронхиальной стенки при тяжелых формах БА и ХОБЛ.

**Цель исследования:** показать роль экспрессии рецепторов к TGF- $\beta_1$  на клетках бронхиального эпителия и макрофагах (МФ) собственной пластинки слизистой оболочки бронхов на примере тяжелой формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

**Материал и методы.** Материалом исследования явились биоптаты слизистой оболочки правого среднедолевого бронха полученные во время бронхоскопии у пациентов с тяжелой формой БА (n=27) и ХОБЛ (n=49).

Бронхиобиоптаты проводили через смесь абсолютизированного изопропанола и Тритона X15, заливали в парафин по стандартной методике. Иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов (СОБ) осуществляли с помощью антител фирмы «Novocastra» TGF- $\beta_1$  (клон TGF $\beta$ 17, рабочее разведение 1:40) согласно инструкции предлагаемой производителями данной тест-системы. Экспрессию TGF- $\beta_1$  на МФ оценивали на 1 мм<sup>2</sup> ткани собственной пластинке слизистой оболочки бронхов. Экспрессия рецепторов к TGF- $\beta_1$  в эпите-

лиоцитах СОБ оценивали по интенсивности окраски срезов с помощью люминесцентного микроскопа "Люмам И-3" с фотометрической насадкой ФМЭЛ-2. Фотометрирование проводили в 50 клетках реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов при длине волны монохроматического света 548 нм (зеленый).

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0. Данные представляли в виде медианы (Me). Меру рассеяния в виде квартильного интервала ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ).

**Результаты и обсуждение.** При иммуногистохимическом исследовании бронхобиоптатов обнаружено, что рецепторы к TGF- $\beta_1$  представлены на клетках бронхиального эпителия и МФ собственной пластинки СОБ. Содержание трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в бронхиальном эпителии в усл. ед. 0,587 (0,437-0,625) при тяжелой форме бронхиальной астмы, 0,382 (0,124-0,486) при тяжелой форме хронической обструктивной болезни легких. Плотность макрофагов, экспрессирующих рецепторы к трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в 1 мм<sup>2</sup> ткани бронхов 149,25 (123,82-159,94) при тяжелой форме бронхиальной астмы, 441,82 (378,94-482,34) при тяжелой форме хронической обструктивной болезни легких.

При тяжелой форме БА, по сравнению с ХОБЛ, в собственной пластинке СОБ обнаружено повышение уровня рецепторов к TGF- $\beta_1$  на клетках реснитчатого эпителия, что приводит к усилению функциональной активности фибробластов и тучных клеток, сопровождающееся субэпителиальным фиброзом и увеличением базальной мембраны. Вероятно, усиление высвобождения TGF- $\beta_1$  из клеток эпителия бронхов приводит к утолщению базальной мембраны, посредством усиления продукции коллагена I, III, VIII, осуществляемой фибробластами и компонентов основного вещества (фибронектина, тенасцина), синтезируемых макроцитами [4]. Фиброз базальной мембраны является важным патогенетическим механизмом эпителиально-мезенхимальных изменений, приводящих к развитию выраженной бронхиальной гиперреактивности [3].

Тяжелая форма ХОБЛ, напротив, отличалась более высокими показателями плотности МФ, экспрессирующих рецепторы к анализируемому ростовому фактору в 1 мм<sup>2</sup>, собственной пластинке СОБ. Макрофагальные клетки у пациентов с ХОБЛ локализовались вокруг сосудов в СОБ. Обнаруженный нами факт у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ приводил к развитию фиброза собственной пластинке СОБ с преимущественной периваскулярной локализацией. Это реализовывалось в необратимой бронхиальной обструкции и эндотелиальной дисфункцией, сопровождающееся утяжелением течения ХОБЛ [4].

## **Выводы.**

1. Повышение содержания трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в клетках реснитчатого эпителия у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы приводило к выраженному субэпителиальному фиброзу и утолщению базальной мембраны.

2. Более высокая плотность макрофагов, экспрессирующих рецепторы к трансформирующему фактору роста  $\beta_1$ , у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ сопровождалась фиброзом собственной пластинки слизистой оболочки бронхов с преимущественной периваскулярной локализацией.

### **Список литературы:**

1. Непомнящих, Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких / Г.И. Непомнящих. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 405 с.
2. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P.J. Barnes // The New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343. – P. 269-280.
3. Holgate, S.T. The Epithelium and airway remodelling // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 7–43.
4. Redington, A.E. Fibrosis and airway remodeling // Clin. Exp. Allergy. – 2010. – Vol. 30. – P. 42–45.
5. Wenzel, S. Mechanisms of severe asthma // Clin. Exp. Allergy. – 2006. – Vol.33. – P. 1622–1628.

## **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ДНК КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**К.Н. Скворцова**

*Научный руководитель: канд. биол. наук П.П. Лактионов*  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,  
г. Новосибирск

**Введение.** Известно, что общий пул циркулирующих ДНК крови формируется клетками различных тканей организма, и в том числе клетками опухолей. Опухолеспецифическая ДНК представляет собой удобный материал для клинической диагностики [1]. Поскольку опухолеспецифическую ДНК необходимо выявлять в присутствии «нормальной» ДНК, наиболее удобными ДНК-онкомаркерами являются абберрантно-метилованные CpG-богатые промоторные области генов опухолевой супрессии [2].

**Цель работы.** Подготовка материала для исследования профиля метилирования ДНК и использование образцов при помощи микрочипов, с последующим детальным анализом профиля метилирования выбранных ДНК-мишеней – перспективных маркеров рака предстательной железы.

**Материал и методы.** Циркулирующая ДНК крови здоровых доноров (ЗД), больных доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и больных раком предстательной железы (РПЖ) была выделена, определена ее концентрация методом количественной ПЦР в реальном времени, сконцентрирована и подготовлена для анализа при помощи микрочипов Human CpG island microarray (Corning Life Sciences, Acton, MA), направленных на выявление метилированных ДНК. Эксперименты по анализу образцов ДНК при помощи микрочипов были выполнены Dr. Rene Cortese и др, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada. На основе данных микроэрея нами были выбраны кандидатные гены, уровень метилирования CpG-динуклеотидов в которых был определен у каждого пациента при помощи пиросеквенирования (после химической конверсии ДНК) на платформе PSQ 96MA (Pyrosequencing AB, Sweden). Детальный профиль метилирования отдельных молекул промоторной области гена RNF219 был исследован при помощи клонирования ПЦР-продуктов, полученных после химической конверсии ДНК образцов, в pGEM®-T Easy Vector (Promega, USA) и последующего секвенирования ДНК-вставок методом Сенгера.

**Результаты и обсуждение.** Для последующего анализа были приготовлены образцы циркулирующей ДНК из крови 20 здоровых по медицинским показаниям доноров, 20 больных раком предстательной железы (РПЖ) и 20 больных гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Поскольку циркулирующие ДНК сильно фрагментированы, нами был разработан метод осаждения низкомолекулярной ДНК ацетоном в присутствии гликогена. Поскольку известно, что фрагменты ДНК, циркулирующие в крови имеют как тупые, так и выступающие концы, полученные препараты концентрированной ДНК были обработаны T4 DNA polymerase (New England Biolabs, USA) для «тупления» концов ДНК. Адапторы были лигированы при помощи T4 DNA ligase. После обработки метил-специфичными эндонуклеазами рестрикции и ПЦР в присутствии флуоресцентно меченых трифосфатов образцы были проанализированы при помощи микрочипов. На основании результатов Human CpG island microarray исследования было отобрано 13 фрагментов ДНК с различным уровнем метилирования у здоровых и больных доноров. Анализ результатов пиросеквенирования 13 фрагментов во всех 60 образцах показал достоверные различия в уровнях метилирования CpG-динуклеотидов у ЗД и больных РПЖ в 2-х из 13-ти исследованных фрагментов. Причем в пределах одного фрагмента ДНК присутствуют как цитозины, уровень метилирования которых достоверно различается, так и цитозины со сходным уровнем метилирования у ЗД и больных РПЖ. Для того чтобы выяснить механизм формирования общего пула метилированных ДНК и вклада случайного метилирования было отсекуено не менее чем по 100 клонов от исследуемых пациентов.

Секвенирование отдельных молекул показало, что у здоровых доноров большая часть CpG-динуклеотидов метилирована в исследованном фрагменте гена RNF219. В отличие от здоровых доноров часть циркулирующих в крови больных раком предстательной железы фрагментов данного гена полностью неметилирована. При этом часть молекул имеет профиль метилирования аналогичный тому, который наблюдается в крови здоровых доноров, а молекулы с «промежуточным» типом метилирования отсутствуют.

#### **Выводы:**

1. Подготовлены образцы внеклеточной ДНК крови 60 пациентов.
2. Исследованы различия в уровнях метилирования внеклеточной ДНК здоровых доноров, больных РПЖ и больных ДГПЖ при помощи микрочипов.
3. По данным пиросеквенирования в пределах одного ДНК-маркера присутствуют как CpG-динуклеотиды с достоверно различающимся уровнем метилирования между здоровыми и больными донорами, так и CpG-динуклеотиды с одинаковым уровнем метилирования
4. Данные о секвенировании отдельных молекул циркулирующих ДНК методом Сенгера показали, что пул циркулирующей ДНК формируется из здоровых тканей и больных, случайного метилирования нет, а следовательно этот ген может быть использован в диагностике рака предстательной железы.
5. Обнаруженное деметилирование некоторых позиций CpG-динуклеотидов, по-видимому, принципиально для регуляции экспрессии гена.

#### **Список литературы:**

1. Van der Vaart M., Pretorius P. J. Is the role of circulating DNA as a biomarker of cancer being prematurely overrated? // *Clinical Biochemistry*. – 2010. – N. 43. – P. 26-36.
2. Jung K., Fleischacker M., Rabien A., Cell-free DNA in the blood as a solid tumor biomarker – A critical appraisal of the literature // *Clinica Chimica Acta*. – 2010. – N. 411. – P. 1611-1624.

## **КОНВЕРТИРОВАНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ ИЗ МЕДИЦИНСКОГО ФОРМАТА DICOM В СТАНДАРТНЫЙ ФОРМАТ РАСТРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ БЕЗ ИСКАЖЕНИЙ**

**Д.Е. Соснов**

*Научный руководитель: канд. физ-мат. наук, доц. С.А. Немнюгин*  
Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

**Введение.** В настоящее время одним из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний является метод адронной терапии, который заключается в бомбардировании пораженного участка тела пациента пучком высокоэнергетических элементарных частиц.

Однако при этом в результате лечения происходит повреждение здоровых тканей, находящихся на траектории движения пучка.

В то же время на кривой зависимости потери энергии частицы от глубины проникновения в вещество (т.н. "кривая Брэгга") существует пик ("пик Брэгга"), соответствующий резкому увеличению отдаваемой частицей энергии при относительно низких энергопотерях на остальных участках пути частицы. Соответственно, при использовании пика Брэгга для лечения раковых опухолей методом адронной терапии возможно значительное уменьшение повреждения других тканей и органов пациента.

Основная проблема, препятствующая применению данных технологий к методу адронной терапии, заключается в сложности определения положения пика Брэгга, теоретическую зависимость которого от параметров пучка установить не удалось. Вследствие этого, положение пика в зависимости от плотности и энергии пучка, а также параметров преодолеваемого биологического вещества, удается рассчитать только методами компьютерного моделирования поведения частиц.

Для возможности применения результатов компьютерного моделирования к реальным медицинским исследованиям для создания моделей необходимо использовать объемные модели органов наиболее приближенные к различным вариантам реальных человеческих тел. Для этих целей возможно использовать электронные результаты рентгеновских или томографических обследований реальных людей. Их результаты хранятся в медицинских учреждениях в индустриальном стандарте медицинских файлов DICOM 3.0 (Digital Imaging and COmmunications in Medicine) [1]. Данный стандарт использует собственные внутренние технологии хранения, в связи с чем возникает необходимость перевода одиночных и серийных изображений в общеупотребительные растровые графические форматы для использования изображений органов в моделировании.

**Цель работы.** Решение проблемы автоматизированного перевода изображений, получаемых при проведении медицинских обследований, в стандартные форматы растровых представлений изображений без применения сжатия и иных искажений.

**Материал и методы.** Для обеспечения платформенной независимости приложение разрабатывалось на языке высокого уровня C++ [2] без применения сторонних библиотек. В качестве выходного графического формата использовали стандарт растрового графического формата изображений BMP как наименее искажающий данные изображения.

**Результаты и обсуждение.** В результате анализа индустриального стандарта DICOM 3.0 был разработан двухстадийный алгоритм

преобразования изображений из формата DICOM в графический формат BMP. На первой стадии для выделения в составе файла DICOM элементов данных (ЭД), требуемых для преобразования, входной файл разделяется на отдельные элементы, хранящиеся в односвязном списке. Каждый ЭД может иметь несколько данных, потому что данные ЭД также хранятся в списке. Для уменьшения ресурсозатрат перевод данных производится только по необходимости.

После разделения входного файла на отдельные ЭД осуществляется преобразование данных графического характера из кодированного (согласно кодированию файла формата DICOM) в набор пиксельных массивов, отражающих представление каждого фрейма изображения в виде многоцветного, с глубиной изображения равной 3 и объемом пикселя каждого цветного плана равным 1 байту, набора пикселей стандартного цветового разложения RGB.

Программное обеспечение (ПО) разработано в виде 5 модулей формата h/cpp и включает 9 файлов:

Main.cpp – главный файл программы, содержит модули ввода обрабатываемого файла и вызовов остальных программных модулей.

Definitions.h – библиотека структур для работы с файлом формата DICOM.

Definitions.cpp – файл процедур к библиотеке Definitions.h.

Dicm.h – библиотека процедур выделения и характеристики элементов данных, входящих в файл формата DICOM.

Dicm.cpp – файл процедур к библиотеке Dicm.h.

Imageconvert.h – библиотека процедур для конвертирования изображения в формат bmp.

Imageconvert.cpp – файл процедур к библиотеке Imageconvert.h.

Bmpwork.h – библиотека процедур формирования графических файлов формата bmp.

Bmpwork.cpp – файл процедур к библиотеке Bmpwork.h.

Кроме разработанных библиотек при создании ПО использовали следующие стандартные библиотеки языка C++ [2]: cstdio, stdlib.h, stdint.h, cstring, math.h.

Отсутствие графического интерфейса пользователя позволяет использовать разработанное ПО как в виде самостоятельного программного продукта, так и в виде модуля для встраивания в специализированные программные пакеты моделирования физико-биологических процессов.

Для проверки работоспособности разработанного ПО был создан исполняемый файл, предназначенный для работы в операционной среде Linux (ArchLinux). Апробация ПО производилась на анонимизированных файлах формата DICOM с графической информацией различного типа, доступных в свободных источниках [3-5].

### **Выводы:**

1. Разработан алгоритм конвертирования фреймов графических изображений в составе файлов формата DICOM 3.0 в формат растрового представления изображений (bmp).

2. Для обеспечения возможности кроссплатформенной реализации на языке C++ создано и на базе результатов компьютерного томографического сканирования пациентов апробировано ПО для преобразования изображения из индустриального формата хранения медицинских данных DICOM в стандартный растровый формат графических данных.

Работа выполнена при поддержке Правительства Санкт-Петербурга (грант 2.1/16-05/210-С, 2011 г.)

#### Список литературы:

1. <http://medical.nema.org>
2. Страуструп Б. Язык программирования C++. – М.: Бином, 2007. – 1054 с.
3. <http://barre.nom.fr/medical/samples>
4. [http://www.ctmed.ru/DICOM\\_HL7](http://www.ctmed.ru/DICOM_HL7)
5. <http://www.physionet.org/physiobank/database/images>

## **ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРЕФРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ**

**Е.В. Ступак, Е.В. Белобородова, Е.Д. Макаров, А.В. Гусев,  
И.Д. Акиншин, И.В. Барбашов**

*Научный руководитель: д.м.н., проф. И.Д. Сафронов.*

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

**Введение.** На изменения структуры и функции белков, нуклеиновых кислот, липидов, а также скорости ферментативных реакций существенное значение имеет влияние общей гипертермии (ОГ). Даже кратковременное пребывание человека и животных в условиях экстремально высокой внешней температуры, приводит к метаболическим и функциональным изменениям на трех уровнях многоклеточного организма: молекулярном, клеточном и тканевом [2]. Развитию выраженного и длительного эндотоксикоза в остром и восстановительном периодах после ОУГ способствует высокая концентрация в плазме крови и тканях токсических метаболитов, образующихся вследствие клеточной деструкции при активации протеолиза. Детальное изучение этих механизмов возможно с позиции синдрома системного воспалительного ответа, которому, как известно, принадлежит ведущая роль в формировании критических состояний любой этиологии. Известно, что основными эффекторными клетками любой воспалительной реакции являются фагоциты - нейтрофилы и моноциты периферической крови. Система мононуклеарных фагоцитов из-

давна рассматривается как своеобразный биологический фильтр крови и лимфы. Реагируя на различные патогенные факторы, нарушающие целостность организма и его гомеостатические параметры, нейтрофилы и моноциты-макрофаги секретируют в окружающую их среду флогогенные факторы с мощным деструктивным потенциалом, превращаясь с одной стороны, в действенный инструмент санации организма, а с другой стороны - в мощное оружие деструкции собственных тканей.

**Цель работы.** Изучить фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови у экспериментальных животных в различные сроки после проведения общей гипертермии.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на 42-х крысах-самцах Вистар весом 230-250 г. Животные содержались в стандартных условиях и диете в виварии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава» в осенне-зимний период. Разогревание животных проводилось в соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [1]. Животных забивали методом декапитации под нембуталовым наркозом на 1, 3, 7, 14 и 21-е сутки после общей гипертермии. В группу контроля вошли 7 интактных крыс той же породы. Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови использовали фагоцитарный индекс Гамбургера (процентное число фагоцитов, поглотивших частицы латекса) и фагоцитарное число Райта (среднее число частиц латекса, поглощенных одним фагоцитом). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли пакетом прикладных программ Excel 7,0 с использованием средней арифметической, ошибки средней, критерия Стьюдента. Различия принимались за достоверные при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В контрольной группе животных среднее значение фагоцитарного индекса составило  $26,8 \pm 1,7\%$ , фагоцитарного числа - 4,57 Ед. Динамика этого фагоцитарного индекса после проведения общей гипертермии носила следующий характер: в 1-е сутки -  $20,8 \pm 1,83\%$ , на 3-й сутки -  $31,1 \pm 2,08\%$ , на 7-е сутки -  $46,2 \pm 3,05\%$ , на 14-е сутки -  $41,1 \pm 2,8\%$  и на 21-е сутки -  $34,3 \pm 2,9\%$ . Средний показатель фагоцитарного числа имел следующую динамику: в 1-е сутки -  $3,8 \pm 0,23$  Ед, на 3-й сутки —  $5,63 \pm 0,4$  Ед, на 7-е сутки -  $8,1 \pm 0,7$  Ед, на 14-е сутки -  $5,2 \pm 0,3$  Ед и на 21-е сутки -  $4,95 \pm 0,4$  Ед.

**Выводы.** Таким образом, в первые сутки после проведения общей гипертермии отмечается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови. Это может быть объяснено с позиций развития «стресс-синдрома» в ответ на общую гипертермию уменьшением синтеза молекул клеточной адгезии, повышенной выработкой глюкокортикоидов и снижением фагоцитарной активности. В последующем, до окончания наблюдения, отмечалось достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови. Данный факт

может служить предпосылкой для использования общей гипертермии в комплексном лечении хронических инфекционных заболеваний.

Список литературы:

1. Ефремов А. В., Пахомова Ю. В., Пахомов Е. А., Ибрагимов Р. Ш., Шорина Г. Н. Патент 2165105 Российская Федерация. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных. // Изобретения. Полезные модели. – 2001. – № 10.
2. Пахомова Ю. В. Системные механизмы метаболизма при общей управляемой гипертермии (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук / Ю. В. Пахомова. – Новосибирск, 2006. – 280 с.

## **АССОЦИАЦИЯ 54-НУКЛЕОТИДНОГО ТАНДЕМНОГО ПОВТОРА В ГЕНЕ hPer3 С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА**

**М.Н. Суровцева, Е.Н. Воронина, Е.И. Батухтина, Т.И. Невидимова**

*Научные руководители: канд. биол. наук М.Л. Филипенко, асп. Е.А. Кудрявцева*

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,

г. Новосибирск

НИИ психического здоровья СО РАМН, г. Томск

**Введение.** В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем является зависимость от психоактивных веществ (ПАВ). В основе возникновения зависимости от ПАВ лежит врожденная недостаточность системы подкрепления и связанные с ней перестройки нейромедиаторного обмена. Имеются данные о связи полиморфизма генов дофаминовой и других нейромедиаторных систем с зависимостью от ПАВ [1]. Исследования последних лет показали, что гены суточного цикла (гены групп Per, Clock, Bmal1, Cry) влияют на становление наркотической зависимости [2].

**Цель работы.** Исследование ассоциации тандемного повтора экзона 18 hPer3 с генетической предрасположенностью к зависимости от ПАВ у жителей Западно-Сибирского региона.

**Материал и методы.** Исследуемая выборка состояла из двух групп. В первую группу вошли лица с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением ПАВ (101 человек с зависимостью от ПАВ, использующих инъекционный способ введения наркотиков). Вторая группа являлась контрольной, в нее вошли практически здоровые лица, не имеющие наркологического диагноза (277 человек). Генотипы были определены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим разделением продуктов ПЦР в 6%-ном полиакриламидном геле. Определение наличия ассоциации исследуемого полиморфизма с зависимостью от ПАВ и проверку

соответствия закону Харди-Вайнберга проводили методом  $\chi^2$  с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>)

**Результаты и обсуждение.** В обеих группах была определена частота встречаемости аллеля с четырьмя 54-нуклеотидными тандемными повторами (4R) и частота встречаемости аллеля с пятью повторами (5R). Частоты встречаемости генотипов соответствовали закону Харди-Вайнберга как в группе зависимых от ПАВ лиц, так и в контрольной группе. Частота встречаемости аллеля 4R у наркологических пациентов статистически значимо отличалась от частоты встречаемости аллеля 4R в контрольной группе (OR = 1.45; CI = 1.04 ÷ 2.04;  $p = 0.03$ ).

**Вывод:** Носительство аллеля 4R является фактором риска для формирования зависимости от ПАВ (OR = 1.45; CI = 1.04 ÷ 2.04;  $p = 0.03$ ).

Список литературы:

1. Анохина И.П., Кибитов А.О., Шамакина И.Ю. Генетика зависимости от психоактивных веществ // Наркология. Национальное руководство. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – С.52-84.
2. Association of the 54-nucleotide repeat polymorphism of hPer3 with heroin dependence in Han Chinese population / Y. Zou, G. Liao, Y. Liu et al. // Genes, Brain and Behavior. – 2008. – Vol. 7. – P. 26–30.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У ЖИТЕЛЕЙ КУЗБАССА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

**Р.А. Титов**

*Научный руководитель:* канд. биол. наук, доц. В.И.Минина  
Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово

**Введение.** Рак легкого (РЛ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний. По статистическим данным заболеваемость РЛ постоянно растет, опережая все другие виды онкозаболеваний [1].

Рядом исследований показано, что полиморфизмы генов системы репарации ДНК служат фактором риска развития РЛ [2]. Однако результаты исследований ассоциаций этих генов во многом противоречивы: полиморфизм одних генов четко коррелирует с высоким риском развития рака легкого, полиморфизм других наоборот ассоциируется с его понижением, а полиморфизм третьих не существенен [3]. Согласно одному из эпидемиологических исследований у жителей Европы полиморфизм Asp148Glu в гене *APE1* ассоциирован с риском возникновения немелкоклеточных опухолей легкого у курящих, а у некурящих и малокурящих с этим связаны маркеры *XRCC1* Arg399Gln и *XPB* Lys751Gln. Парадоксально, что последний вариант не влиял на риск развития рака легкого у

интенсивных курильщиков. Значительное понижение риска ассоциировалось с гетерозиготностью по *XRCC1* Arg194Trp, Arg280His и *OGG1* Ser326Cys. В китайской популяции повышенный риск РЛ отмечался в случае полиморфизма промотора *XRCC1* 77T/C [4].

Актуальным является изучение подобных ассоциаций у жителей Кемеровской области - промышленно развитого региона, где выбросы угледобывающей, углеперерабатывающей, химической промышленности и энергетики оказывают существенное негативное влияние на здоровье населения. Поиск генетических маркеров повышенной чувствительности к действию канцерогенов может иметь не только теоретическое, но и практическое значение (например, для рабочих канцерогенно-опасных производств или населения, проживающего на потенциально опасных территориях – вблизи мест залегания урана, тяжелых металлов, радона).

**Цель работы.** Изучить полиморфизм генов *XRCC1*, *XPD*, *hOGG1* и *APE1* у больных раком легкого и условно здоровых жителей Кемеровской области.

**Материал и методы.** В исследование включен 851 больной РЛ в возрасте 58,4 лет, поступивший (первично) на лечение в Кемеровский областной клинический онкологический диспансер. Пациенты на момент забора материала не получали химиотерапевтического или радиологического лечения. Диагноз верифицировался позднее по результатам клинического, эндоскопического и морфологического обследования. В качестве популяционного контроля использовали выборку 494 условно здоровых лиц, проживающих в г. Кемерово. Работа соответствует стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.03 № 266.

Для изучения полиморфизма генов репарации ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли ДНК методом фенол-хлороформной экстракции и анализировали при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Генотипирование полиморфных маркеров: *APE1* Asp148Glu, *XRCC1* Arg280His, *hOGG1* Ser326Cys, *XPD* Lys751Gln, *ADPRT* Val762Ala проводили с использованием метода «SNP-экспресс» и набора реактивов, разработанного НПФ «Литех» (г.Москва). Амплификацию проводили с помощью амплификатора «Терцик» (ДНК-технология). Продукты полимеразной реакции анализировали методом электрофореза в 3% агарозном геле с бромистым этидием с последующей визуализацией фрагментов ДНК в ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA for Windows 6.0». При сравнении частот генотипов применяли стандартный критерий  $\chi^2$  Пирсона. При условии, когда объем выборки не превышал 10 случаев, использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса (Y), когда объем выборки не превышал 5 случаев – критерий Фишера (F). Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В ходе анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма генов *XPD*, *APE*, *OGG1* и *XRCC1* среди жителей Кемеровской области больных раком легкого было выявлено:

*XPD*: Lys/Lys (33,7%) , Lys/Gln 74 (40,9%) и Gln/Gln (25,4%)

*APE*: Asp/Asp (39,5%), Asp/Glu (34%) и Glu/Glu (26,5%)

*OGG1*: Ser/Ser (48,5%), Ser/Cys (44,9%) и Cys/Cys (6,6%)

*XRCC1*: Arg/Arg (76,8%), Arg/His (18,8%) и His/His (4,4%).

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма генов *XPD*, *APE*, *OGG1* и *XRCC1* среди здоровых жителей Кемеровской области:

1. *XPD*: Lys/Lys (40,7%) , Lys/Gln 74 (45%) и Gln/Gln (14,3%)

2. *APE*: Asp/Asp (38,5%), Asp/Glu (40,4%) и Glu/Glu (21,1%)

3. *OGG1*: Ser/Ser (50,5%), Ser/Cys (37%) и Cys/Cys (12,5%)

4. *XRCC1*: Arg/Arg (70,5%), Arg/His (27,5%) и His/His (2%).

Частота гомозиготного генотипа Lys/Lys и частота гетерозигот Lys/Gln гена *XPD* в группе больных РЛ (33,7% и 40,9%) статистически значимо не отличалась от контроля (40,7% и 45% соответственно). Частота гомозиготного генотипа по минорному аллелю Gln/Gln у больных РЛ составила 25,4%, что в 1,7 раза выше, чем в контроле – 14,3% ( $\chi^2=6,54$ ,  $p=0,0105$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что присутствие минорного аллеля Gln гена *XPD* (кодирует менее активную форму фермента), ассоциировано с развитием РЛ у жителей Кемеровской области.

Генотипы Asp/Asp и Asp/Glu гена *APE* встречаются у мужчин больных раком легкого (76% и 19,7%) чаще, чем у здоровых (36,1% и 41,7%) ( $\chi^2=20,13$ ,  $p < 0,05$  и  $\chi^2=11,15$ ,  $p=0,009$ ). Что же касается генотипа Glu/Glu - видно, что у больных этот генотип встречается реже (4,3%), чем у здоровых (22,2%) ( $\chi^2=6,76$ ,  $p=0,0008$ ).

Существуют данные, что низкий уровень APE может уменьшить риск заболевания рака легкого. Этому есть три возможных объяснения. Во-первых, относительно низкая APE1/Ref-1 ДНК-репарация может дать возможность для возникновения форсированных апоптотических процессов в ответ на повреждение ДНК, что приводит к снижению вероятности развития опухоли. Во-вторых, редокс-чувствительные транскрипционные факторы не могут быть эффективны для активации генов-мишеней, участвующих в ангиогенезе и развитии опухолей. В-третьих,

можно утверждать, что ослабленная ДНК-репарация, из-за низкой APE1/Ref-1 будет снижать свою роль в поддержании геномной стабильности в ответ на умеренный уровень повреждений ДНК, которые, однако, могут быть преодолены другими APE1/Ref-1, такими как эндонуклеаза VIII: 1/2/полинуклеотид киназы (NEIL1/2/PNK) -зависимых BER, которые могут обойти ДНК-репарирующую функцию APE1/Ref-1 [5].

#### **Выводы:**

1. Частота аллелей и генотипов *XRCC*, *XPD*, *hOGG1* и *APE1* у здоровых жителей Кемеровской области соответствует данным литературы по частоте этих генов у представителей белой расы (европеоидов).

2. Частота встречаемости аллелей и генотипов *XRCC1*, *XPD*, *hOGG1* и *APE1* у больных раком легкого соответствует данным литературы по больным РЛ из других популяций.

3. Установлены статистически значимые различия частоты встречаемости генотипов генов *XPD* и *APE1* в группах больных РЛ и здоровых жителей Кемеровской области, что свидетельствует о перспективности использования полиморфизмов данных генов в системе прогноза и оценки риска развития РЛ у жителей Кузбасса.

#### **Список литературы:**

1. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.Ч. Клиническая онкопульмонология. – М.: ГЭОТАР медицина, 2000. – 600 с.
2. Белогубова Е. В., Того Т.В., Кондратьева Т.В. и др. Полиморфизм гена GSTM1 в группах предрасположенности и резистентности к раку легкого // Вопросы онкологии. – 2000. – Т46, №5. – С. 549-554.
3. Zienolddiny S., Campa D., Lind H., et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer// Carcinogenesis. – 2006. – V.11. – P.560–567.
4. Hu Z.B., Zhu, J.F., Huo, X. et al. // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – V.15. – P. 457-463.
5. Wiederhold L., Leppard, J. B., Kedar, P. et al. AP-endonuclease-independent DNA base excision repair in human cells // Mol. Cell. – 2004. – V. 15. – P. 209–220.

## **ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

**Е.Ю. Тишкова**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. М.А. Сеньчукова,  
д-р биол. наук, проф. А.А. Стадников*

Оренбургская государственная медицинская академия, г. Оренбург

**Введение.** Несмотря на некоторое снижение заболеваемости и смертности, рак желудка (РЖ) остается актуальной проблемой современной онкологии. В структуре онкологической заболеваемости он занимает второе место после рака легкого. В связи с этим установление факторов, влияющих на прогрессирование РЖ, имеет большое значение.

Ангиогенез является важным фактором, связанным с ростом и метастазированием злокачественных новообразований. Его оценка в настоящее время рассматривается как важнейший маркер прогноза течения заболевания, наличия метастазов и чувствительности к противоопухолевой терапии.[1, 2] Влияние лимфогенного метастазирования на процессы ангиогенеза в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) у больных РЖ изучено недостаточно.

**Цель исследования.** Дать характеристику особенностям ангиогенеза в РЛУ у больных РЖ.

**Материал и методы.** Объектом исследования послужили РЛУ большого сальника, расположенные на расстоянии 2-5 см от стенки желудка у 35 больных РЖ, радикально оперированных в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере. Материал для исследования забирали сразу же после удаления операционного препарата. Кусочки лимфатических узлов (ЛУ) фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и подвергали стандартной гистологической обработке. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Иммуногистохимические исследования выполнялись с использованием антител к CD34. Препараты изучали с помощью микроскопа Optika B-350 (Optika, Италия) с использованием видеокамеры Digital Camera for Microscope DCM500.

Изучено по 2 РЛУ от каждого больного. Визуально-аналоговым способом оценивалась толщина капсулы ЛУ, проводился подсчет площади лимфоидной ткани, количества CD34+ клеток и сосудов в «горячих точках» ЛУ на условную единицу площади, отмечалось наличие или отсутствие диапедеза в окружающих тканях большого сальника. Полученные данные сопоставлены с клиническими особенностями опухолевого процесса: стадией заболевания, гистологической структурой опухоли, наличием эрадикационной терапии в анамнезе.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Биологическая Статистика». Определяли средние выборочные показатели измеряемых параметров, ошибку среднего. Для оценки достоверности различий средних значений использовался критерий Стьюдента и критерий Z для сравнения долей. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ .

**Результаты.** 22 (62,8%) больных РЖ имели стадию заболевания T2-3N0M0 и 13 (37,2%) – T2-3N1-2M0. Кишечный тип опухоли (высоко- и умеренно дифференцированные аденокарциномы) отмечен у 15 (42,9%) больных, диффузный (перстневидноклеточный и низкодифференцированный рак) – у 20 (57,1%). Эрадикационную терапию в связи с предварительным диагнозом гастрит или язва желудка на этапе амбулаторного обследования получили 12 (34,3%) больных.

Проведенное исследование позволило установить, что в ряду ЛУ отмечалось наличие резко расширенных, неправильной формы капилляров, локализованных преимущественно в центральной зоне. Некоторые из этих сосудов имели фрагментарную экспрессию CD34. Независимо от наличия или отсутствия метастазов в самих исследуемых РЛУ эти сосуды достоверно чаще встречались у больных с метастазами в РЛУ (в 77% и 32% соответственно, у больных с метастазами и без метастазов в РЛУ,  $p=0,026$ ). Это может свидетельствовать о том, что процесс лимфогенного метастазирования сопровождается общими реактивными изменениями со стороны ЛУ большого сальника, приводя к патологическому ангиогенезу в них. Описанные сосуды значительно чаще встречались при диффузном типе РЖ, нежели при кишечном (65% и 27% соответственно, при диффузном и кишечном типах,  $p=0,06$ ).

При иммуногистохимическом исследовании было отмечено, что капсулы ЛУ у больных с метастазами часто были утолщены и содержали большое количество крупных и мелких сосудов. При подсчете количества микрососудов на условную единицу площади ЛУ достоверной разницы у больных с метастазами и без метастазов и при диффузном и кишечном типах РЖ не установлено. Что же касается CD34+ клеток, то при диффузном типе их число было несколько больше, чем при кишечном ( $8,34\pm 0,48$  и  $7,05\pm 0,44$  соответственно при диффузном и кишечном типе,  $p=0,057$ ). Несколько неожиданно было то, что CD34+ клетки достоверно чаще встречались у больных, получивших эрадикационную терапию в связи с предварительным диагнозом гастрит или язва желудка на этапе амбулаторного обследования ( $8,79\pm 0,53$  и  $7,41\pm 0,45$  соответственно с эрадикацией и без эрадикации,  $p=0,045$ ). Различий в количестве CD34+ клеток у больных с метастазами и без метастазов в РЛУ не отмечалось.

#### **Выводы:**

1. Наличие резко расширенных, неправильной формы капилляров, локализованных преимущественно в центральной зоне лимфатического узла, в большей степени характерно для больных с метастазами в РЛУ.

2. Этот признак не зависит от наличия метастазов в исследуемых ЛУ.

3. Количество клеток, экспрессирующих CD34 в ткани РЛУ зависит от типа опухоли и наличия в анамнезе эрадикационной терапии.

#### **Список литературы:**

1. Kerbel R. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. // *Carcinogenesis*. – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 505-515.
2. Sussman L. K., Upalakalin J. N., Roberts M. J., Kocher O., Benjamin, L. E. Blood markers for vasculogenesis increase with tumor progression in patients with breast carcinoma. // *Cancer Biology Therapy*. – 2003. – Vol. 2. – P. 255–256.

# КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ СТРОМЫ ОПУХОЛИ И НЕОАНГИОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

О.Н. Томчук

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. М.А. Сеньчукова,  
д-р биол. наук, проф. А.А. Стадников*

Оренбургская государственная медицинская академия, г. Оренбург

**Введение.** Возникновение метастазов является основной причиной смерти от злокачественных новообразований. В связи с этим идентификация маркеров, связанных с метастатическим потенциалом опухоли, важно как для планирования терапии, так и для прогнозирования результатов лечения онкологических больных.

В настоящее время в ряде исследований показано, что воспалительная инфильтрация стромы опухоли и неоангиогенез являются важными факторами опухолевой прогрессии. Было установлено, что плотность микрососудов в строме опухоли при раке желудка коррелирует с наличием регионарных и отдаленных метастазов[1,4], показателями выживаемости больных. Характер воспалительной инфильтрации стромы опухоли также влиял на отдаленные результаты лечения больных раком желудка[2,3]. Следует отметить, что характер воспалительных изменений и неоангиогенез в основном изучались в строме опухоли. Роль неоангиогенеза и воспалительных изменений слизистой желудка на участках, прилежащих к опухоли изучены недостаточно.

**Цель.** Установить значение лимфоидной инфильтрации слизистой оболочки желудка и неоангиогенеза в прогрессии рака желудка.

**Материал и методы.** Исследовали гистологические препараты опухоли и ближайших к ней участков подслизистой основы слизистой оболочки желудка у 52 больных, радикально оперированных в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере. Средний возраст больных равен  $61,4 \pm 7,3$  г. Материал для исследования (слизистая оболочка желудка на расстоянии 3-5 см и на границе с опухолью) забирала сразу после удаления операционного препарата и подвергали стандартной гистологической обработке. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином и по Ван-Гизону. Иммуногистохимические исследования с использованием антител к CD34 Ab-1(Clone QBEnd/10) проводили в соответствии с протоколом фирмы изготовителя (Thermo Scientific) на Autostainer 480 (Австрия). В качестве системы визуализации применялась UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen. Препараты изучали с помощью микроскопа Optica B-350 с использованием видеокамеры Digital Camera for Microscope DCM500. В исследуемых препаратах измеряли относительную площадь сосудов в собственной пластинке и подслизистой основе слизистой оболочки же-

лудка. В опухоли и слизистой оболочки желудка определяли наличие лимфатических фолликулов, степень метаплазии и выраженность атрофии, наличие сосудов микроциркуляторного русла в подслизистой основе слизистой оболочки желудка.

Полученные данные сопоставлены с клинико-морфологическими особенностями опухолевого процесса: стадией заболевания, гистологической структурой опухоли, размерами опухоли, наличием метастазов в регионарные лимфоузлы. Статистическая обработка результатов исследования проводилась стандартными методами. Достоверность различий измеряемых величин устанавливалась с использованием критерия Стьюдента и критерия z для сравнения долей.

**Результаты.** По стадиям больные распределялись следующим образом: T1-T2N0M0 – 34%; T3N0M0 – 21% ТлюбоеN1-2 – 45%. Высокодифференцированная аденокарцинома была диагностирована у 24% больных, Умереннодифференцированная аденокарцинома - 22 % больных, низкодифференцированная аденокарцинома – 24% больных и у 30 % был перстневидно-клеточный рак желудка.

При изучении сосудов слизистой оболочки желудка установлено, что только дилатированные сосуды, локализованные в подслизистой основе слизистой оболочки желудка, образованные одним слоем эндотелиальных клеток, ядра которых были овальной формы, округлые на поперечных срезах с нежно-сетчатой структурой хроматина, имеют прогностическое значение. Они достоверно чаще встречались с метастазами в регионарных лимфоузлах. Данные сосуды были выявлены у 35% больных со стадией T1 -2N0M0\*, 20% - при стадии T3-4N0M0\*\* и 75% при стадии T2-4N1-2M0\*\*\* ( $p^*, ** = 0,05$  и  $p^*, *** = 0,05$ ).

Площадь сосудов капиллярного типа в подслизистой основе слизистой оболочки желудка в группе больных со стадией T1-2N0M0 была достоверно ниже, чем при стадии T3-4N0M0 и стадии T2-4N1-2M0 ( $p^*, ** = 0,0001$   $p^*, *** = 0,002$ ). Отмечено увеличение площади указанных сосудов с увеличением размеров опухоли:  $0,013 \pm 0,01^*$  при опухолях до 2 см,  $0,08 \pm 0,02$  при опухолях от 2 до 5 см и  $0,12 \pm 0,02^{**}$  при опухолях больше 5 см ( $p^*, ** = 0,01$ ).

Выраженная лимфоидная инфильтрация на границе с опухолью значительно чаще встречалась при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах (T1-2N0M0\* = 32%, T3-4N0M0\*\* = 42%, T2-4N1-2M0\*\*\* = 70%,  $p^*, *** = 0,04$ ) и при размерах опухоли больше 5 см (до 2 см\* = 22%, 2-5 см\*\* = 42%, более 5 см\*\*\* = 68%,  $p^*, *** = 0,04$ ). Характер лимфоидной инфильтрации в слизистой желудка зависел от локализации опухоли. При локализации в верхней трети\* значительная инфильтрация отмечалась у 20%, в средней трети\*\* - 53%, в нижней трети\*\*\* - 67% больных. ( $p^*, *** = 0,013$ ). При подсчете количества клеток, экспрессирующих CD34 в лимфоидных фолликулах слизистой оболочки желудка на условную

единицу площади было установлено, что их количество достоверно выше при диффузном типе рака желудка ( $1,33 \pm 0,23$  и  $1,0 \pm 0,39$  при диффузном и кишечном типе рака желудка, соответственно,  $P=0,003$ ). При наличии метастазов в регионарные лимфоузлы количество клеток, экспрессирующих CD34 в лимфоидных фолликулах слизистой оболочки желудка было несколько больше, чем при отсутствии.

#### **Выводы.**

1. Патологический ангиогенез при раке желудка затрагивает не только ткань опухоли, но и ближайшие к опухоли участки слизистой оболочки желудка.

2. Наличие дилатированных сосудов капиллярного типа, выстланных эндотелием с характерной для бластных клеток нежно-сетчатой структурой ядерного хроматина, свидетельствует об активных процессах неоангиогенеза и коррелирует с риском развития лимфогенных метастазов.

3. Выраженная лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки желудка на границе с опухолью и количество клеток, экспрессирующих CD34 в лимфоидных фолликулах, могут являться факторами, связанными с опухолевой прогрессией рака желудка.

#### **Список литературы:**

1. Hong-Chuan Zhao, Rong Qin, Xiao-Xin Chen, Xia Sheng, Ji-Feng Wu, Dao-Bin Wang, Gui-Hua Chen Microvessel density is a prognostic marker of human gastric cancer // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 47 (12) P. 7598-7603.
2. Roxburgha C.S., Salmond J.M., Horgan P.G., Oien K.A., McMillan D.C. Tumour inflammatory infiltrate predicts survival following curative resection for node-negative colorectal cancer // Eur J of Cancer. – 2009. – Vol. 45 (12). – P. 2138-2145.
3. Shen Z., Zhou S., Wang Y. et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3+ Treg numbers and Foxp3+/CD8+ ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer. // J Cancer Res Clin Oncol. – 2010. – Vol. 136(10). – P. 1585-95.
4. Yan-Dong Wang, Pei Wu, Jia-Ding Mao, He Huang, Fan Zhang. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis // World J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 46 (13). – P. 6269-6273.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ МРНК ИЛ-8 И ИЛ-6 ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТК В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НЕГИДРОЛИЗУЕМЫМ АНАЛОГОМ АДЕНОЗИНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

**Н.С. Фаттахов<sup>1</sup>, С.В. Рыжов<sup>2</sup>, К.С. Юрьева<sup>2</sup>, К.В. Горемыкин<sup>2</sup>,  
Е.В. Короткая<sup>2</sup>, И.В. Салтыкова<sup>2</sup>, О.С. Федорова<sup>2</sup>, Е.Э. Кремер<sup>2</sup>**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, гл. науч. сотр. А.Э. Сазонов*

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup>ЦНИЛ СибГМУ, г. Томск

**Введение.** Исследования последних лет свидетельствуют о ведущей роли дендритных клеток в генерации первичного иммунного ответа

при бронхиальной астме и развитии легочного воспаления. В дендритных клетках, полученных из моноцитов, аденозин способствует продукции цитокинов острой фазы воспаления, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и интерлейкин 8 (ИЛ-8), которые, в зависимости от места и характера воспалительного процесса, либо усугубляют его развитие, либо, наоборот, снижают интенсивность воспалительных реакций. Однако же, роль аденозина в регуляции экспрессии мРНК этих цитокинов в моноцитах остается невыясненной. Изучение эффектов стимуляции АР в ходе активации моноцитов способствует пониманию молекулярных механизмов развития воспаления.

**Цель работы.** Изучить эффекты стимуляции аденозиновых рецепторов моноцитов в регуляции экспрессии мРНК интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных бронхиальной астмой.

**Материал и методы.** Исследование было проведено на моноцитах, полученных из венозной крови 37 больных бронхиальной астмой и 15 здоровых лиц. Для стимуляции аденозиновых рецепторов использовали негидролизуемый аналог аденозина – N-этилкарбоксамидоаденозин (NECA) в концентрации 30 мкМ, время инкубации моноцитов в присутствии NECA составило 38 часов. Выделение моноцитов из мононуклеарной фракции проводили с использованием двойного градиента плотности перколла (1,130 г/мл, рН 8,5 – 9,5, 25°C) («Sigma», США). Моноциты, собранные с раздела фаз, использовали для приготовления суспензии с концентрацией моноцитов  $5 \times 10^5$  клеток/мл. Суспензию готовили на основе среды RPMI-1640. Выделение общей РНК из моноцитов проводили с применением набора для выделения общей РНК «Qiagen RNeasy Mini kit» («Qiagen», США). Синтез комплементарной ДНК (кДНК) проводили при помощи набора реактивов «Promega» (США) на ДНК-амплификаторе («Applied Biosystems», США. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили на детектирующем термоциклере ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Пары праймеров были взяты либо из ранее опубликованных работ, либо подобраны специально с помощью программы Primer 3, находящейся в свободном доступе в сети интернет (<http://frodo.wi.mit.edu/>).

**Результаты и обсуждение.** Был обнаружен повышенный базальный уровень экспрессии (без стимуляции аденозиновых рецепторов NECA) у больных бронхиальной астмой ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению со здоровыми донорами. Было выявлено увеличение экспрессии мРНК ИЛ-8 у больных бронхиальной астмой при инкубации с NECA (с 9,492% (1,611-34,317% (Me(Q1-Q3))) до 17,964% (2,011-67,342%(Me(Q1-Q3))) от уровня экспрессии  $\beta$ -актина,  $p < 0,05$ ), а также повышение экспрессии мРНК ИЛ-6 (с 0,197%(0,026-0,891% (Me(Q1-Q3))) до 0,634% (0,068-1,708%(Me(Q1-Q3))) от уровня экспрессии  $\beta$ -актина,  $p < 0,01$ ) под действием NECA. Повышенные показатели экспрессии исследуемых цитокинов

у больных бронхиальной астмой, свидетельствуют о протекании хронических воспалительных процессов.

**Вывод:** Принимая во внимание важную роль паракринной функции моноцитов в регуляции воспаления, необходимо дальнейшее использование описанного нами подхода для изучения роли аденозина и аденозиновых рецепторов в различных патофизиологических процессах.

Список литературы:

1. Novitskiy S.V., Ryzhov S., Zaynagetdinov R. Adenosine receptors in regulation of dendritic cell differentiation and function // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 1822-1831

## **ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ И ГЕЛЯ ПОЛИМЕРОВ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ БРЮШИНЫ**

**К.С. Циленко, А.В. Репалов, А.Н. Антонов, И.Н. Уколова,  
М.И. Литвякова, А.С. Павлова**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. В.А. Липатов*  
Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Введение.** Образование спаек между органами брюшной полости в настоящее время является актуальной проблемой медицины [1,2,4]. Поэтому исследование процесса спайкообразования представляет несомненный интерес [5]. Для изучения данной проблемы на кафедре ОХиТА КГМУ была разработана модель, которая отображает возникающие патологические процессы в брюшине и сравнительно проста для проведения исследований, направленных на профилактику развития данного процесса [4].

**Цель работы.** Изучить в сравнительном аспекте влияния препарата Деринат и геля полимеров целлюлозы на регенерацию брюшины.

**Материал и методы.** Разработанная на кафедре модель была использована в эксперименте на 60 белых крысах-самцах линии Вистар, которых разделили на 4 группы по 15 в каждой: группа №1 – контрольная, группы №2, №3, №4 – опытные. В стерильных условиях под эфирным наркозом всем животным производилась срединная лапаротомия с двухсторонним десерозированием с использованием методики гидравлической препаровки 0,9% раствором хлорида натрия площадью 1x1 см с обеих сторон. В контрольной группе введение препаратов не производили. Животным группы №2 интраоперационно вводился гель в дозе 10,7 мл/кг. Крысам в группе №3 вводился Деринат в дозе 1,5 мг на 1 кг веса. А в группе №4 производилось введение комплекса геля и Дерината. Животные выводились из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза на 3, 7 и 14 сутки. Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости определялась на 14 сутки, использовалась методика семантического дифференциала. Фрагменты передней брюшной

стенки обеих групп животных с участками поврежденной брюшины подвергались гистологическому исследованию.

**Результаты и обсуждение.** У всех животных макроморфологические изменения состояли в следующем. Подпаивания органов брюшной полости к месту перитонеальной травмы в контроле и опытах наблюдалось во всех случаях. Выраженность спаечного процесса по методу семантического дифференциала в контрольной группе составила  $1,87 \pm 0,16$  баллов, в группе №2 у 4 животных спаечного процесса выявлено не было, его выраженность методом семантического дифференциала составила  $0,65 \pm 0,19$  баллов, в группе №3 спайки определялись у всех животных, выраженность СПБП –  $1,54 \pm 0,17$  баллов, в группе №4 у 10 животных спаечного процесса не отмечено, его выраженность составила  $0,45 \pm 0,29$  баллов. Животные группы №4 имеют самый низкий процент зрелых мезотелиоцитов (64%), самый высокий процент юных клеток (36%). В то время как животные 2 и 3 группы имели следующие результаты (зрелых клеток – 87,3% и 85,3%, юных клеток – 12,7% и 14,7% соответственно). У животных контрольной группы отмечен самый высокий процент зрелых мезотелиоцитов (87,8%), а также самый низкий процент юных клеток (12,2%). Кариоцитоплазматические индексы также минимальны в контрольной группе (отношение диаметров – 0,186, отношение объемов – 0,390). А самые высокие кариоцитоплазматические индексы отмечены в группе №4 (отношение диаметров – 0,324, отношение объемов – 0,518). Группы №2 и №3 имели следующие отношения (отношение диаметров – 0,187 и 0,197; отношение объемов – 0,391 и 0,406 соответственно).

В контроле определялся воспалительный инфильтрат (++) , значительное количество макрофагов (+) и коллагеновых волокон. В группе с гелем (№2) узкий воспалительный инфильтрат (+), со значительным количеством фибробластов и макрофагов со стороны мышц брюшной стенки. В группе с Деринатом (№3) наблюдался обширный воспалительный крупноклеточный инфильтрат, состоящий главным образом из лимфоцитов, в грануляционной ткани наблюдались фибробласты, макрофаги, единичные тучные клетки и многообразный клеточный состав с пучками коллагеновых волокон I типа (++) . На препаратах Г+Э и psk группы Деринат+Гель (№4) воспалительные изменения со стороны мышц незначительные, грануляционная ткань не обнаружена.

#### **Выводы:**

1. Гель является эффективным препаратом для профилактики СПБП, что подтверждается данными, полученными в результате визуального осмотра и показателями вычисленными методом семантического дифференциала, так как обладает хорошими разобщающими свойствами.

2. Регенераторные процессы при его использовании не достаточно интенсивны, о чем свидетельствуют результаты цитологического и гистологического исследований.

3. Применение способа двустороннего десерозирования в сочетании с введением Дерината не предотвращает подпаивания органов брюшной полости к травмированной поверхности.

4. Деринат эффективно стимулирует регенераторно-воспалительные процессы, о чем свидетельствуют результаты гистологического исследования. Наилучшие показатели были зафиксированы в группе №4.

5. При введении геля с депонированным в нем Деринатом в брюшную полость выраженность спаечного процесса достоверно снижается в 3 раза по сравнению с контрольной серией и серией с Деринатом, и в 2,2 раза по сравнению с введением только геля. Регенераторная активность наиболее выражена также в серии №4 (увеличение доли юных мезотелиоцитов в мазках-отпечатках в 3 раза, увеличение кариоплазматического индекса на 70% (по диаметру) и на 30% (по объему)).

Таким образом, при введении в брюшную полость геля с депонированным в нем иммуномодулятором у животных уменьшается вероятность формирования внутрибрюшных спаек, а также снижается выраженность послеоперационного СПБП.

Список литературы:

1. Абуховский, А.А. Причины образования и профилактика спаек брюшины после операций на тонкой кишке / А.А. Абуховский. – Минск, 1992. – 246 с.
2. Байбеков, И.М. Спайки брюшной полости и возможные механизмы их образования / И.М. Байбеков, К.В. Мадартов, В.А. Хорошаев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – Т. 122, – № 11. – С. 589–593.
3. Билич, Г.Л. Пути профилактики спаечного процесса в эксперименте и клинике / Г.Л. Билич, А.Я. Трусов // Вестн. хирургии –1981. – Т. 127, – № 10. – С. 68–72.
5. Липатов В.А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Липатов. – К., 2004. – 25 с.
6. Modulation of proand antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta1 (TGF-beta1), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1beta (IL-1beta) / L. Tietze, A. Elbrecht, C. Schauerte et al. // Thromb-Haemost. – 1998. – Vol. 79, – № 2. – P. 362–370.

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИСКУССТВЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА К ПЕНИЦИЛЛИНУ**

**К.С. Циленко**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Л.М. Закарян*  
Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Введение.** Здоровье человека, состояние антиинфекционной защиты организма, тяжесть течения инфекционных заболеваний, их эпиде-

миологическое распространение в значительной степени зависит от геофизических факторов, складывающихся в определенных биотопах. Особый интерес в этом отношении представляют стафилококковые заболевания, как одно из наиболее распространенных и неуправляемых инфекционных заболеваний. Ранее сотрудниками нашей кафедры микробиологии во время анализа заболеваемости дизентерией на территории Курской области было обнаружено, что в течение изученного периода и в дальнейшем количество больных было выше в г. Железногорске, чем в других городах и районах области. Выявлены различия по срокам начала и окончания сезонной заболеваемости дизентерией по медианным месячным показателям из года в год в г. Курске и в г. Железногорске.

При анализе причин указанных отличий прежде всего обращает на себя внимание то обстоятельство, что при прочих относительно равных условиях (санитарно-гигиенических, демографических и др.) в г. Железногорске выше уровень напряженности природного геомагнитного поля - по сравнению с г. Курском в 3 - 4 раза. Такое различие объясняется тем, что г. Железногорск находится в регионе Курской магнитной аномалии, обусловленной залеганием железных руд. По интенсивности и площади распространения КМА является уникальным природным образованием.

Работами многих авторов установлено, что магнитное поле воспринимается биологическими объектами, причем степень восприятия зависит от вида магнитного поля, величины его индукции, частоты, формы импульса, направления вектора и места приложения [1,2,3]. Данные, приведенные в обзоре литературы, свидетельствуют о том, что магнитное поле оказывает выраженное воздействие на различные биологические объекты и, в частности, может изменить течение инфекционного процесса [4].

**Цель работы.** Целью являлось изучение влияния искусственно созданных магнитных полей на культуру золотистого стафилококка и проверка изменений микробиологических свойств лабораторными исследованиями.

**Материал и методы.** Опытная пробирка с суспензией стафилококков помещалась в устройство, по своим характеристикам, моделирующее магнитное поле региона КМА. Контрольная пробирка оставлялась в лаборатории. Чувствительность опытных и контрольных культур к пенициллину определяли путем посева методом реплик на чашки с мясопептонным агаром, содержащим пенициллин в разведениях от 8 ЕД/мл до 0,25 ЕД/мл.

**Результаты и обсуждение.** В ходе проведенного исследования удалось получить следующие результаты. Количество выросших колоний уменьшалось на 12 чашках Петри в геометрической прогрессии в зависимости от увеличения концентрации пенициллина в них. Однако во

всех сериях опытной группы количество образовавшихся колоний всегда было больше по сравнению с контролем. Например, в чашке Петри с концентрацией пенициллина 0,25 ЕД/мл в опыте образовалось 218 колоний, в контроле данный показатель составил только лишь 152 единицы стафилококка. В чашках с концентрацией антибиотика 2 ЕД/мл, число образовавшихся колоний составило 152 единицы по отношению к 104 в контрольной группе. В чашках с максимальной концентрацией пенициллина в эксперименте (8 ЕД/мл) количество вновь образовавшихся колоний в опыте составило 103 единицы, в то время как в контрольной серии данный показатель равен 96. Полученные результаты говорят о большей устойчивости к действию антибиотика опытной серии.

В опытной культуре была выявлена устойчивость к пенициллину в пробирках с концентрацией антибиотиков от 3,2 до 0,7 (ЕД/мл): 9-11 пробирки. В контрольной пробирке была установлена тенденция к росту.

Таким образом, культура золотистого стафилококка, подвергаемая воздействию ИМП, при рассеивании образует большее число колоний, чем в контроле, при одинаковых концентрациях пенициллина. Следовательно, в популяции стафилококков при воздействии ИМП увеличивается число бактерий, устойчивых к пенициллину. Так же было отмечено высокая интенсивность роста опытных культур, которая выражалась в более быстром росте и образовании более крупных колоний.

#### **Выводы:**

1. Под воздействием электромагнитных волн у опытной культуры, в отличие от контроля, была выявлена направленность к росту. Воздействие данного вида волн приводит к явной тенденции жизненной активности золотистого стафилококка.

2. Электромагнитные поля повышают резистентность золотистого стафилококка, и как следствие, усиливают его патологические свойства.

3. В дальнейшем возможно изучение влияния таких микроорганизмов на животных, в том числе и на человека. Результаты исследований могут положить начало в прогнозировании и корректной подборке курса лечения не только стафилококковых, но и других видов инфекций.

#### **Список литературы:**

1. Бабичев С.А. Молекулярно-биологические свойства конъюгативных R-плазмид, обнаруженных у шигелл. //Острые кишечные инфекции. - Л. 1987,- Вып.2- с. 47-48.
2. Беляков В.Д. Дискуссия И.И. Мечникова с Ф.Ф. Эрисманом - отражение эпохи в медицинской науке и общественном здравоохранении второй половины XIX века. // Журн. микробиол., эпидемиол., и биол. – 1995. – № 3. – С. 5-11.
3. Биогенный магнетит и магниторецепция. Новое в биомagnetизме: В 2-х т. Т. 2/ Пер. с англ.; под ред. Дж. Киршвинга, Д.Джонса – М. :Мир, 1989. – 528 С.
4. Тотолян А. А., Бутова Л. А. // Клин. микробиол. и антимикроб, химиотер. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 316—323.

**ПРИМЕНЕНИЕ УСЛОВНО-РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ  
В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ**  
**К.С. Циленко, Ю.П. Новомлинец, А.Е. Антонов, В.М. Петухов,**  
**И.М. Петухов, Ч.Э. Юсубова**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Б.С. Суковатых*  
Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Введение.** Несмотря на всю историю хирургического лечения осложненной язвенной болезни, результаты не удовлетворяют хирургов [1, 2, 3].

**Цель работы.** Разработка и внедрение в клиническую практику новых тактических положений и методов оперативного лечения осложненной язвенной болезни.

**Материал и методы.** Разработан ряд инструментов для иссечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки (патент на полезную модель №91277, патенты на изобретение №2174369, № 2336827, №2415650), проведена их экспериментальная апробация на животных по разработке новых закрытых методов иссечения осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Получено три патента на способы хирургического лечения осложненных язв различной локализации [4]. Разработанные на кафедре общей хирургии методы закрытого иссечения осложненных язв желудочной и дуоденальной локализации применяются с 1999 г.

**Результаты и обсуждение.** Новые методы хирургического лечения применены у 51 больного с осложненной язвой. У 31 больного отмечалась язва двенадцатиперстной кишки, у 20 – желудка. Язвенная болезнь в 40 случаях была осложнена перфорацией и в 11 случаях кровотечением. Все пациенты были мужского пола, в возрасте от 27 до 69 лет. Применение методики закрытого иссечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки осложненных перфорацией и кровотечением выполнялось с учетом традиционных показаний.

Продолжительность операции иссечения и ушивания язв желудка составила  $18 \pm 0,6$  мин., а дуоденальной локализации –  $15 \pm 0,9$  мин.

У всех больных после применения новых методов иссечения язв ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Средний срок стационарного послеоперационного лечения составил  $11 \pm 0,6$  суток.

Продолжительность последующего амбулаторного лечения у больных анализируемой группа была меньше существующих стандартов для больных, у которых применялись открытые методы иссечения гастродуоденальных язв.

Новые закрытые методики иссечения осложненных язв желудочной и дуоденальной локализации с помощью специальных инструментов упростили выполнение операций, сократили их продолжительность, по-

высили механическую прочность и биологический герметизм швов, а следовательно снизилась вероятность осложнений воспалительного характера. Использование непрерывного прошивного шва атравматическим шовным материалом значительно сократило его расход.

Сокращение времени операции и другие положительные качества новых методов условно-радикальных операций позволяют изменить и некоторые тактические подходы к лечению больных с осложненной язвенной болезнью.

Термин условно-радикальные вмешательства мы предложили для операций, ликвидирующих язвенный субстрат и связанных с язвой осложнения, но не влияющих на патогенетические механизмы язвообразования.

Условно-радикальные операции, выполняющиеся у больных с осложненной язвенной болезнью, являются наиболее рациональными вмешательствами у пациентов с высокой степенью операционного риска. С одной стороны, они являются радикальными в отношении язвенного субстрата и его осложнений, с другой стороны, эти операции являются минимально инвазивными и основная их цель — спасение жизни пациентов.

Такой подход определил возможность построения двухэтапного лечения осложненной язвенной болезни, при котором на первом этапе лечения выполняется условно-радикальное вмешательство, направленное на удаление язвенного субстрата и связанных с ним осложнений, спасение жизни больного.

Второй этап лечения язвенной болезни планируется с учетом всего многообразия клинических факторов и социальных аспектов.

На фоне комплексной медикаментозной терапии проводится уточнение имеющихся патогенетических механизмов язвообразования и с их учетом, у ряда больных, планируется второй этап патогенетически обоснованного вмешательства.

Длительность периода между первым и вторым этапом хирургического вмешательства определяется временем, необходимым для полного восстановления больного после перенесенного вмешательства и курсом противорецидивной терапии.

Совершенствование условно-радикальных операций позволяет во многом изменить характер и первичного вмешательства, а в ряде случаев, переводить его в разряд радикальных.

#### **Выводы:**

1. У больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией или кровотечением с высокой степенью операционного риска наиболее рациональными методами оперативного вмешательства являются условно-радикальные операции в виде новых закрытых методов иссечения язв.

2. Индивидуальный подход в хирургическом лечении осложненной язвенной болезни заключается в двухэтапном хирургическом лечении у ряда больных и применение новых закрытых методов иссечения язв различной локализации.

3. Новые методы закрытых иссечений язв повышают качество хирургического лечения и позволяют усовершенствовать лечебную тактику у больных с осложненной язвенной болезнью.

Список литературы:

1. Асадов С.А. Хирургическое лечение «трудных» и осложненных гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2002. – № 11. – С. 64-67.
2. Крылов А.А., Земляной А.Г., Михайлович В.А., Иванов А.И. Неотложная гастроэнтерология. – Л.: Медицина, 1988. – С. 106-108.
3. Новомлинец Ю.П. Органощадящие методы операций в лечении осложненной язвенной болезни // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». Вып. №1. – Курск. – 2002. – С. 78-80.
4. Оноприев В. И. Радикальная дуоденоиластика и гастропластика — новые органосохраняющие направления в хирургическом лечении осложненных язв двенадцатиперстной кишки и желудка // Кубанский научный медицинский вестник — Краснодар. — № 2-4. — 1994. — С. 7-9.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ЭКССУДАТА МЫШЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА**

**Д.И. Шабанов**

*Научный руководитель: канд. биол. наук, асс. Ю.А. Лысенко*  
Воронежский государственный университет, г. Воронеж

**Введение.** Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о неоднозначной роли системы иммунитета, в частности полиморфноядерных гранулоцитов, макрофагов и моноцитов, в развитии опухоли [2]. Обнаружены проявления как противоопухолевой, так и проопухолевой активности компонентов иммунной системы, однако механизмы таких эффектов изучены не достаточно подробно. Исследование кривых хемилюминесценции крови и суспензии клеток перитонеального экссудата позволит оценить вклад фагоцитов в противоопухолевую активность иммунокомпетентных клеток [1].

**Цель работы.** Исследование изменений параметров стимулированной латексом люминолзависимой хемилюминесценции фагоцитирующих клеток крови и перитонеального экссудата мышей с асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ) на различных стадиях развития опухоли.

**Материал и методы.** В качестве объектов исследования использовали образцы периферической крови и перитонеального экссудата мышей-самцов аутбредного стока NMRI в возрасте 2—3 мес. Суспензию

клеток асцитной карциномы Эрлиха перевивали интраперитонеально на стадии экспоненциального роста опухоли (7-е сут). Общую концентрацию лейкоцитов определяли с помощью камеры Горяева. Дифференциальный подсчет лейкоцитарных клеток осуществляли после окраски высушенных мазков по методу Романовского—Гимза с использованием микроскопа Микмед-1. Интегральную интенсивность стимулированной латексом люминолзависимой хемилюминесценции регистрировали с помощью биохемилюминометра БХЛ-07 (Россия) в течение 30 мин. Обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программы «Люм-1». Концентрация клеток в исследуемых образцах составляла  $4 \cdot 10^6$  кл./мл.

**Результаты и обсуждение.** Нами зарегистрированы кривые хемилюминесценции крови здоровых мышей и животных на седьмые сутки развития АКЭ. Выявлено, что кривые хемилюминесценции крови характеризуются двумя пиками свечения. Максимальная интенсивность второго пика люминесценции ( $95,4 \pm 38,4$  с) здоровых животных составила  $17,5 \pm 2,8$  отн. ед. На 7-сут развития опухоли значение данного показателя возрастало до  $34,0 \pm 13,3$  отн. ед. При этом происходило также увеличение времени регистрации максимального свечения на 415 с по сравнению со значением контрольного образца.

Нами зарегистрированы значения интенсивности пиков хемилюминесценции клеток перитонеального экссудата на различных стадиях развития АКЭ. Кривые хемилюминесценции перитонеального экссудата отличались от таковых крови мышей наличием лишь одного максимума свечения. В суспензии клеток перитонеального смыва здоровых животных интенсивность свечения составила  $9,0 \pm 2,4$  отн. ед.; на 2-е, 7-е, 8-е и 13 сут после имплантации АКЭ –  $45,0 \pm 15,2$ ;  $77,0 \pm 12,5$ ;  $22,5 \pm 10,3$  и  $23,5 \pm 4,9$  отн. ед. соответственно, а время достижения максимального значения интенсивности хемилюминесценции –  $429,0 \pm 94,2$ ;  $454,0 \pm 76,7$ ;  $322,2 \pm 168,2$  и  $170,0 \pm 95,69$  с соответственно.

Также нами исследованы изменения процентного соотношения клеточных популяций перитонеального экссудата в ходе пролиферации асцитной карциномы Эрлиха. У здоровых мышей в образцах перитонеального смыва выявлялось 65 % лимфоцитов, 10 % нейтрофилов, 18 % макрофагов, 5 % эритроцитов и 2 % клеток мезотелия. На вторые сутки после имплантации АКЭ доля лимфоцитов увеличилась до 70 %, а содержание нейтрофилов и макрофагов снизилось до 5 %. При этом клетки карциномы составляли 20 % от общего числа клеток. На 7-е сут развития АКЭ в клеточной популяции доминировали клетки опухоли (76 %), также в одинаковой пропорции наблюдались лимфоцитарные клетки и нейтрофилы. На 8-е сут развития опухоли выявлялись следующие клеточные популяции: лимфоциты (10 %), нейтрофилы (3 %), клетки карциномы (82 %), макрофаги (3 %), эритроциты (2 %). Терминальная стадия

развития АКЭ характеризовалась наличием помимо вышеуказанных типов клеток существенного (10 %) числа эритроцитов.

#### **Выводы:**

1. Кривая люминолзависимой хемилюминесценции крови здоровых мышей и животных с асцитной карциномой Эрлиха характеризуется двумя максимумами интенсивности хемилюминесценции.

2. На 7 сутки развития АКЭ наблюдается увеличение времени достижения максимальной интенсивности второго пика свечения, что может быть вызвано модулирующим действием развивающейся опухоли на функциональные свойства нейтрофильных лейкоцитов. При этом в перитонеальном экссудате обнаруживается равное процентное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, в то время как на начальных стадиях развития опухоли (2 сут) в суспензии доминируют лимфоцитарные клетки.

3. Максимальное значение интенсивности вспышки хемилюминесценции в образце перитонеального экссудата наблюдается на 7-е сутки развития АКЭ. К 13-м сут пролиферации опухоли происходит уменьшение лаг-периода развития хемилюминесцентного ответа фагоцитирующих клеток.

Таким образом, экспериментальные данные демонстрируют модулирующее действие опухоли по отношению к клеткам иммунной системы мышей, что согласуется с литературными данными [3]. На начальных стадиях развития опухоли наблюдается активация защитных реакций, о чём свидетельствует повышение максимальной интенсивности люминесценции фагоцитов к 7-м суткам развития неоплазмы как в крови животных, так и в перитонеальном экссудате. На более поздних стадиях развития АКЭ клетки опухоли, по всей видимости, оказывают угнетающее действие на функциональные свойства фагоцитирующих лейкоцитов, что выражается в снижении уровня генерации ими активных форм кислорода.

#### **Список литературы:**

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурина // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341–388.
2. Мальцева В.Н. Неоднозначность нейтрофила в генезе опухоли / В.Н. Мальцева, В.Г. Сафронова // Цитология. – 2009. – Т 51, № 6. – С. 469–474.
3. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия // М.А. Пальцев. – М. : Медицина, 1995. – 224 с.

# ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ И КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ПЕРИТОНИАЛЬНОГО ЭКССУДАТА ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ У КРЫС С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

О.Г. Шукшина

*Научный руководитель: канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Э.В. Сапрыкина,  
канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. А.М. Гурьев*

Центральная научно-исследовательская лаборатория г. Томск

**Введение.** В современном мире остро стоит вопрос о несбалансированности питания и преобладании в ежедневном рационе животных жиров, нарушающих липидный обмен и способствующих развитию таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертония, ожирение [1]. Коррекция дислипидемий остается актуальной проблемой современной медицины. Основными недостатками гиполипидемических препаратов является наличие побочных действий, противопоказаний и высокая стоимость, что делает их малодоступными для потребителя. В настоящее время существенно возрос интерес к растительным полисахаридам. Ранее полисахариды в основном применяли в качестве вспомогательных веществ в производстве различных лекарственных средств, а в последние годы их в большей степени рассматривают как биологически активные вещества. Установлено, что полисахариды растительного происхождения обладают способностью к сорбции радионуклидов, тяжелых металлов, нормализуют липидный обмен, обладают противовоспалительной, антикоагулянтной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью [2]. В связи с неправильным питанием и высоким уровнем сердечнососудистых заболеваний в настоящее время все большее внимание уделяется гиполипидемическому эффекту полисахаридов.

**Цель исследования.** Изучить содержание липидов сыворотки крови и клеточный состав перитонеального экссудата (ПЭ) после действия растительных полисахаридов (ПС), выделенных из аира болотного и березы повислой у крыс с дислипидемией.

**Материал и методы.** Исследования проводили на 50 белых беспородных крысах самцах с исходной массой 180–220г, которые находились в стандартных условиях вивария, и были разделены на следующие группы. Группа 1 – (контроль 1) интактные. Животные опытных групп и крысы контрольной группы (контроль 2) в течение 30 дней получали смешанное питание (обычный рацион с добавлением свиного сала) [3]. Через две недели от начала эксперимента животным опытных групп вводили растительные ПС. 3-й группе крыс вводили ПС, выделенные из аира (200 мг/кг). 4-я группа получала ПС из аира и препарат сравнения вазилип (200 мг/кг). 5-й группе вводили ПС, выделенные из березы (50

мг/кг). 6 группа крыс, получала ПС из березы и вазилип. 7-й группе – вводили препарат сравнения вазилип. Животным вводили водные растворы ПС и препарат сравнения в течение 15 дней per os. Выведение крыс из эксперимента осуществляли через 30 дней от начала исследования декапитацией под легким эфирным наркозом. В сыворотки крови определяли содержание общих липидов (ОЛ), общего холестерина (ОХ), холестерина в липопротеинах высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триацилглицеролов (ТАГ). В ПЭ подсчитывали общее количество кариоцитов и его цитологический состав (моноциты, макрофаги, лимфоциты и липофаги).

**Результаты и обсуждения.** Результаты исследования показали, что у животных, получавших смешанную диету с добавлением свиного сала (контроль 2), уровень ТАГ в сыворотке крови увеличен на 44% по сравнению с интактными животным. При изучении клеточного состава ПЭ в группе 2 выявлено значительное снижение моноцитов (43%) и макрофагов (26%), более чем в 6 раз повышено содержание лимфоцитов, отмечено появление липофагов, которые не выявлялись в контроле 1. Представленные данные, по-видимому, являются компенсаторно-адаптационная реакцией организма на избыточное поступление жиров с пищей. При сопоставлении результатов у крыс, получавших ПС выделенный из аира, с группой 2 отмечено существенное снижение ТАГ и уровень их приближается к величинам, полученным у интактных животных, кроме того, повышен уровень ХС-ЛПВП, ответственного, как известно, за удаление холестерина из организма. В ПЭ на этом фоне установлено статистически достоверное увеличение всех исследуемых иммунокомпетентных клеток, кроме липофагов. Интересный феномен был отмечен, при совместном введении ПС аира и вазилипа (группа 4): повышен уровень всех исследуемых липидных и иммунологических показателей кроме липофагов по сравнению с группой 2. и группой 3. Отсутствие липофагов и повышенное содержание липидов в сыворотке крови, возможно, обусловлено метаболической реакцией организма, направленной на восстановление иммунного гомеостаза.

По мере продолжения исследования в группе 5 выявлено значительное снижение количества ОЛ (16%) и ОХ (20%) относительно контроля 2, при этом возрастает уровень ХС-ЛПВП. Состав клеток ПЭ не отличается от группы 2. При использовании комбинации ПС березы и вазилипа (группа 6) наблюдается снижение всех исследуемых липидных показателей в сыворотке крови, кроме уровня ХС-ЛПВП. Динамика клеток ПЭ в группе 6 аналогична изменениям, полученным в группе 4, принимавшей комбинацию ПС аира и вазилип. У животных при введении препарата сравнения вазилип, (группа 7) содержание исследуемых липидов в сыворотке крови снижено по сравнению со всеми изученными группами. Иммунологические показатели в этих условиях приближаются

к таковым у интактных животных, но при этом исчезают лимфоциты, что может, указывать на неблагоприятное влияние синтетического препарата вазилип на иммунную систему. При сопоставлении результатов в группах животных получавших ПС аира и березы (группу 3 и 5) установлено, что ПС березы обладают, в большей степени, гиполипидемическим действием, тогда как ПС аира иммуномодулирующим.

Таким образом, полученные результаты указывают на некоторые различия в механизме действия ПС, выделенных из аира болотного и березы повислой. Наибольший гиполипидемический эффект установлен при введении ПС березы, а иммуностропный – у крыс получавших ПС, из аира болотного. Необходимо также подчеркнуть, что положительным эффектом после действия растительных ПС выделенных как из аира так и березы при полученной нами дислипидемии является существенное увеличение у крыс в сыворотке крови уровня ХС-ЛПВП. Повышенный уровень ХС-ЛПВП возможно связан с удалением ингибиторов синтеза апопротеинов ЛПВП [4], что и приводит к его накоплению в крови и способствует снижению липидов. Холестерин-снижающего действия полисахаридов, по-видимому, обусловлен связыванием в просвете кишечника желчных кислот, обеспечивающих всасывание холестерина в кровь. В результате повышения вязкости содержимого кишечника усиливается фекальная экскреция желчных кислот. Вследствие усиленного синтеза в печени новых желчных кислот происходит снижение уровня холестерина в крови. Кроме этого полисахариды, способны образовывать ионные комплексы с жирами, в том числе с холестерином, и ингибировать их абсорбцию и рециркуляцию из кишечника в печень [4]. По нашему мнению ПС аира оказывают потенцирующее действие на моноцитарно-макрофагальной систему в подслизистом слое кишечника, что дает основания использовать их не только как гиполипидемическое средство, а так же как иммуностимулирующие.

#### **Выводы:**

1. Лучшим гиполипидемическим эффектом обладают ПС, выделенные из березы, за счет снижения уровня ОЛ и ОХ.

2. ПС, выделенные из аира болотного, оказывают положительный эффект на клеточный состав ПЭ.

#### Список литературы:

1. Ожирение и нарушения метаболизма липидов. / под ред. С.Н. Удинцева и В.Ю. Сереброва. – Томск. Изд - во Томского политехнического университета. 2008. – 348 с.
2. Хотимченко Ю. С., Ермак И. М., Бедняк А. Е. и др. Фармакология некрахмальных полисахаридов. // Вестник ДВО РАН. – 2005. – №1. – С. 72-82
3. Reshma S. Parab. Hypolipidemic activity of *Acorus calamus* L. in rats. / Reshma S. Parab. // fitoterapia. – 2002. – №73. – P. 451-455.

## СОДЕРЖАНИЕ

ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬ- НЫЙ СТАТУС АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС <b>Асланова А. Г., Гелиева Е. А., Косторев А. С.....</b>	<b>4</b>
ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА ГОРМОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ КРЫС В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ <b>Барбашов И.В., Белобородова Е.В., Гусев А.В., Макаров Е.Д., Самсонова Н.В.....</b>	<b>6</b>
ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <b>Белобородова Е.В., Валентик А.А., Самсонова Н.В.....</b>	<b>9</b>
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ <i>VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, GG CX, PROC, F VII</i> НА ДОЗУ ВАРФАРИНА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА РОССИИ <b>Белозерцева Л.А., Воронина Е.Н., Кох Н.А., Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л.....</b>	<b>11</b>
СПЕКТР МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИ- ЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ <b>Бойко А.С.....</b>	<b>14</b>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕРАВНОВЕСНОЙ ПЛАЗМЫ С ЦЕЛЬЮ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНАХ <b>Бушланов П.С., Санников М.Ю., Денeko О.И.....</b>	<b>17</b>
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , iNOS У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <b>Валентик А.А., Белобородова Е.В., Самсонова Н.В.....</b>	<b>21</b>
ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА WALKER 256 ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЦИТОСТАТИКАМИ (ЦИКЛОФОСФАНОМ И МЕЛАТОНИНОМ) <b>Виноградов А.С., Кибанова А.А.....</b>	<b>24</b>

<p>АССОЦИАЦИИ СОЧЕТАНИЙ МАТЕРИНСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И GST С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО <b>Глушкова О.А., Гордеева Л.А., Шаталина И.В., Попова О.С., Во- ронина Е.Н., Филипенко М.Л.</b>.....</p>	27
<p>СИСТЕМА «ОКСИДАНТ – АНТИОКСИДАНТ» У КРЫС, ПРИВИТЫХ КАРЦИНОСАРКОМОЙ WALKER-256 <b>Гусев А.В., Белобородова Е.В., Макаров Е.Д., Акиншин И.Д., Барбашов И.В., Самсонова Н.В.</b>.....</p>	31
<p>РОЛЬ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА <i>MMP-1</i> В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ <b>Данилушкина А.А., Соловьева В.В., Катина М.Н., Ризванов А.А., Гайфуллина Р.Ф.</b>.....</p>	34
<p>ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИИ У КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ БЛОКИРОВАНИЯ D<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРОВ <b>Дерюга С.А., Цуканова Е.Г., Арчибасова А.В.</b>.....</p>	35
<p>ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ВНУТРЕННЮЮ СТРУКТУРУ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ <b>Егорова М.В., Чугунова А.Э., Скоропадская А.Н.</b>.....</p>	38
<p>ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ В ЭКССУДАТЕ, ПОЛУЧЕННОМ МЕТОДОМ «КОЖНОГО ОКНА» <b>Ермаков Е.А.</b>.....</p>	41
<p>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУТОКСИМА В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО- НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ <b>Еселевич Р.В.</b>.....</p>	44
<p>ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС СО СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <b>Кокоев Л.А.</b>.....</p>	48

ИЗУЧЕНИЕ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СУПЕРПАРАМАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА С МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫМ УГЛЕРОДНЫМ СЛОЕМ <b>Кофанова К.А., Санников М.Ю., Бушлатов П.Е.</b> .....	49
ВЛИЯНИЕ ЛЕУКОМИЗИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ БАЗАЛЬНОГО И СТИМУЛИРОВАННОГО АДРЕНАЛИНОМ ЛИПОЛИЗА <b>Ледюкова С.И.</b> .....	53
ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ <b>Леликова Е.Н.</b> .....	55
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛИНЕЙНО- НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КАРЦИНОСАРКОМЫ WALKER-256 И НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ <b>Макаров Е.Д., Барбашов И.В., Белобородова Е.В., Гусев А.В., Самсонова Н.В.</b> .....	57
ВЗАИМОСВЯЗЬ КРАНИОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПОЛОМ, РАСОЙ, МЕСТОМ ПРОЖИВАНИЯ У СТУДЕНТОВ НГМУ <b>Матыцина Д. Е.</b> .....	60
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЕЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ <b>Миллер А. Ю.</b> .....	62
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ НОВОСИБИРСКОГО ПРИОБЬЯ ЭПОХИ РАННЕГО ЖЕЛЕЗА <b>Мильев С.К.</b> .....	64
АНТИОКСИДАНТНАЯ РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ОРГАНИЗМЕ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ МАГНЕТИТА <b>Наумова А. И.</b> .....	66
СПОСОБ НЕИНВАЗИВНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА КЛЕТОК КРОВИ <b>Некрасов П.В.</b> .....	68

ЭФФЕКТЫ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА IN VITRO ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА <b>Панина Ю.А., Баглаева О.В., Гасымлы Э.Д., Пириева С.Б., Русина К.А., Рябоконь Р.В., Базарова А.С.</b> .....	<b>73</b>
ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИЙ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ <b>Панькова Н.Н., Пантина Е.В.</b> .....	<b>77</b>
ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА <b>Перфильева В.В., Табаева А.М., Кироненко Т.А.</b> .....	<b>79</b>
НОСИТЕЛЬСТВО ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР И ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА <b>Печенова О.В.</b> .....	<b>82</b>
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ CD3 И CD19 РЕЦЕПТОРОВ НА ПОВЕРХНОСТИ УФ-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ <b>Позднякова С.И., Земченкова О.В.</b> .....	<b>84</b>
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН -S- ТРАНСФЕРАЗ У ЖИТЕЛЕЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО <b>Рыжкова А.В.</b> .....	<b>87</b>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОНТРАСТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА НОВОГО Mn-СОДЕРЖАЩЕГО ВЫСОКОЛИПОФИЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ ПРИ МРТ <b>Санников М.Ю., Кофанова К.А., Бушлатов П.Е.</b> .....	<b>90</b>
АККУМУЛЯЦИЯ МЕТАЛЛОВ ЛИПОЙ МЕЛКОЛИСТНОЙ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА СТЕРЛИТАМАК) <b>Сафиуллин Р.Р., Хамидуллин Ш.Ф., Максимова Д.В., Гареева К.Ф.</b> .....	<b>92</b>
КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХАРАКТЕРА ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭСТРОНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС <b>Седых Н.Н., Завидовский Б.И.</b> .....	<b>94</b>

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К ТРАНСФОРМИРУЮЩЕМУ ФАКТОРУ РОСТА $\beta_1$ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ БРОНХОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ <b>Силютин А.А.</b> .....	97
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ДНК КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <b>Скворцова К.Н.</b> .....	99
КОНВЕРТИРОВАНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ ИЗ МЕДИЦИНСКОГО ФОРМАТА DICOM В СТАНДАРТНЫЙ ФОРМАТ РАСТРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ БЕЗ ИСКАЖЕНИЙ <b>Соснов Д.Е.</b> .....	101
ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРЕФРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ <b>Ступак Е.В., Белобородова Е.В., Макаров Е.Д., Гусев А.В., Акин- шин И.Д., Барбашов И.В.</b> .....	104
АССОЦИАЦИЯ 54-НУКЛЕОТИДНОГО ТАНДЕМНОГО ПОВТОРА В ГЕНЕ hPer3 С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА <b>Суровцева М.Н., Кудрявцева Е.А., Воронина Е.Н., Батухтина Е.И., Невидимова Т.И., Филипенко М.Л.</b> .....	106
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У ЖИТЕЛЕЙ КУЗБАССА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО <b>Титов Р.А.</b> .....	107
ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА <b>Тишкова Е.Ю.</b> .....	110
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ СТРОМЫ ОПУХОЛИ И НЕОАНГИОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА <b>Томчук О.Н.</b> .....	113

<p>ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ МРНК ИЛ-8 И ИЛ-6 ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НЕГИДРОЛИЗУЕМЫМ АНАЛОГОМ АДЕНОЗИНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ  <b>Фаттахов Н.С., Рыжов С.В., Юрьева К.С., Горемыкин К.В., Короткая Е.В., Салтыкова И.В., Федорова О.С., Кремер Е.Э.</b>.....</p>	115
<p>ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ И ГЕЛЯ ПОЛИМЕРОВ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ БРЮШИНЫ  <b>Циленко К.С., Репалов А.В., Антонов А.Н., Уколова И.Н., Литвякова М.И., Павлова А.С.</b>.....</p>	117
<p>ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИСКУССТВЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА К ПЕНИЦИЛЛИНУ  <b>Циленко К.С.</b>.....</p>	119
<p>ПРИМЕНЕНИЕ УСЛОВНО-РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ  <b>Циленко К.С., Новомлинец Ю.П., Антонов А.Е., Петухов В.М., Петухов И.М., Юсубова Ч.Э.</b>.....</p>	122
<p>ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ЭКССУДАТА МЫШЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА  <b>Шабанов Д.И.</b>.....</p>	124
<p>ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ И КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ПЕРИТОНИАЛЬНОГО ЭКССУДАТА ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ У КРЫС С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ  <b>Шукшина О.Г.</b>.....</p>	127

Научное издание

I Всероссийская научная студенческая  
конференция с международным участием

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ:  
ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

г. Томск, 10-11 ноября 2011 года

Сборник материалов

Под редакцией  
проф., д-ра мед. наук С.И. Карася

Сборник подготовлен:  
Фаттаховым Н.С.  
Ермаковым Е.А.  
Дизайн обложки  
Новикова Д. Ю.

Редакционно-издательский отдел СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел.: 8(382-2) 51-41-53  
факс.: 8(382-2) 51-53-15  
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

---

Подписано в печать 25.10.2011 г.  
Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Бумага офсетная.  
Печать ризограф. Гарнитура «Arial». Печ.л. 8,8  
Тираж 60 экз. Заказ № 324

---

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2