



БАЛТИЙСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ИММАНИЛА КАНТА

приоритет2030^ Балтик  БиоМед

МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Научное электронное издание

Калининград
2024

БАЛТИЙСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ИММАНИЛА КАНТА
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ
ВРАЧЕБНАЯ ПАЛАТА КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ КЛАСТЕР
«ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ И НАУК О ЖИЗНИ»
ЦЕНТР ИММУНОЛОГИИ И КЛЕТОЧНЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ
БАЛТИКБИОМЕД

МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Материалы IV Балтийского симпозиума по иммунологии,
молекулярной и регенеративной медицине
с международным участием

14—16 мая 2024 года
Калининград

Под редакцией доктора медицинских наук, доцента Л. С. Литвиновой

Научное электронное издание

Калининград
Издательство Балтийского федерального университета им. И. Канта
2024

© БФУ им. И. Канта, 2024
ISBN 978-5-9971-0860-1

Рецензенты

Е. В. Кириенкова, д-р мед. наук, доц.,
ст. научный сотрудник центра иммунологии
и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта;

И. А. Хлусов, д-р мед. наук, проф.,
гл. научный сотрудник центра иммунологии
и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта

Редколлегия

А. Г. Гончаров, канд. мед. наук, Центр иммунологии
и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта;

К. А. Юрова, канд. мед. наук, Центр иммунологии
и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта;

О. Г. Хазиахматова, канд. мед. наук, Центр иммунологии
и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта

Механизмы воспаления и регенерации в норме и при патологии : материалы IV Балтийского симпозиума по иммунологии, молекулярной и регенеративной медицине с международным участием / под ред. Л. С. Литвиновой [Электронный ресурс] : научное электронное издание. — Калининград : Издательство БФУ им. И. Канта, 2024. — <https://publish.kantiana.ru/catalog/non-periodical/sborniki-trudov-konferentsiy/978-5-9971-0860-1/>

Представлены материалы Балтийского симпозиума по иммунологии, молекулярной и регенеративной медицине с международным участием, в которых отражены результаты теоретических и клинических исследований биологов и медиков, принявших участие в данном научном мероприятии.

Издание предназначено для научных работников, аспирантов, магистрантов и студентов биологических и медицинских специальностей.

© БФУ им. И. Канта, 2024
ISBN 978-5-9971-0860-1

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Косырева А. М., Джалилова Д. Ш., Цветков И. С., Макарова О. В.</i> Ex vivo продукция ИЛ-1В и ИЛ-10 активированными клетками крови крыс Вистар с разной устойчивостью к гипоксии как био- маркер тяжести течения ЛПС-индуцированного SIRS.....	8
<i>Насибов Т. Ф., Горохова А. В., Порохова Е. Д., Бариев У. А., Ста- росветская А. А.</i> In silico прогнозирование экспрессии таргетных генов остеогенеза, модулируемых хелидоновой кислотой	10
<i>Сейдакова Г. С., Жиемуратова Г. К.</i> Адаптационные возмож- ности кардиореспираторной системы в зависимости от нарушений опорно-двигательного аппарата у детей, проживающих в регио- не Приаралье	12
<i>Марзоль Е. А., Дворниченко М. В., Зиновьев Е. А., Митряйкин Н. С.</i> Апробация способа in vivo васкуляризации биоинженерной кон- струкции диффузионной камеры.....	15
<i>Плешко Е. М., Орехов Н. А., Омельченко А. В.</i> Биоинформатиче- ский поиск и синтез стимуляторов митофагии для терапии про- цессов хронического воспаления при атеросклерозе	18
<i>Джалилова Д. Ш., Косырева А. М., Цветков И. С., Макарова О. В.</i> Возможность использования уровня ex vivo продукции цитоки- нов клетками крови как биомаркера индивидуальной устойчиво- сти к гипоксии	20
<i>Колобовникова Ю. В., Курносенко А. В., Полетика В. С., Рейн- гардт Г. В., Уразова О. И.</i> Галектины-1 и -3 в механизмах фор- мирования фенотипического профиля моноцитов крови и неоан- гиогенезе при раке толстой кишки.....	22
<i>Алейник Д. Я., Юдин В. В., Ковылин Р. С., Морозов А. Г., Егорихи- на М. Н., Куликова Т. И., Рубцова Ю. П., Чарыкова И. Н., Линько- ва Д. Л., Фарафонтowa Е. А., Заславская М. И., Чесноков С. А.</i> Гибридный полимер для замещения костной ткани: структура, свойства, антибактериальная активность	25
<i>Маткаримова А. А., Исмаилова А. А., Каландарова А. Н., Жаксы- лыкова Г. Б.</i> Рекуррентные инфекции у детей как проявление первичного иммунодефицита	27

<i>Хакимий А. А., Декенова Ж., Турсунов Р. М., Кириенкова Е. В., Литвинова Л. С.</i> Изучение динамики индекса массы тела и провоспалительных цитокинов у больных ожирением с СД 2-го типа до и после гастрошунтирования	31
<i>Лозовая П. Б., Полянских Е. Д., Костоломова Е. Г.</i> Изучение иммуномодулирующих свойств супернатантов <i>Bifidobacterium bifidum</i> и клеток куриного эмбриона на модели описторхозной инвазии <i>in vivo</i>	34
<i>Емелин А. М., Деев Р. В.</i> Иммуновоспаление и иммунотромбоз в развитии патологической регенерации тканей легкого при тяжелых формах новой коронавирусной инфекции	36
<i>Чурина Е. Г., Уразова О. И., Кононова Т. Е., Серебрякова В. А., Колобовникова Ю. В., Чумакова С. П.</i> Иммунофенотип М2-макрофагов у больных туберкулезом легких	40
<i>Быков Ю. В., Быкова А. Ю., Беккер Р. А.</i> Интерлейкин-4 — общее звено патогенеза хронической обструктивной болезни легких, депрессии и когнитивных нарушений (клинический случай)	42
<i>Енукашвили Н. И., Багаева В. В., Приходько Е. М., Супильникова О. В., Коткас И. Е., Бородина А. Ю., Крышень К. Л., Иволгин Д. А.</i> Исследование прижизненной локализации мезенхимных стромальных клеток, меченых наночастицами Fe ₂ O ₃ , в тканях и органах реципиента	44
<i>Бернарделли Л. И., Шишкина В. В., Емелин А. М., Индейкин Ф. А., Деев Р. В.</i> Клеточные эффекторы повреждения и регенерации в тканях слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника	46
<i>Дворниченко М. В., Черняховская Д. В.</i> Критерии атипичности воспалительной реакции при дисплазии соединительной ткани	49
<i>Эшонов О. Ш., Ярашев А. Р.</i> Лимфотропная противоопухолевая терапия в комплексном лечении больных с геморрагическим инсультом	52
<i>Ермакова П. С., Васильчикова Е. А., Богомолова А. Ю., Батенькин М. А., Луговая Л. А., Загайнова Е. В., Кашина А. В.</i> Микрокапсула альгинат-ПМЭТАХ-альгинат для иммуноизоляции островков Лангерганса при трансплантации	56

<i>Говорова И.А., Сулягина О.И., Новикова Ю.А., Никиточкина С.Ю., Воротеляк Е.А.</i> Модель бронхо-альвеолярных органоидов на основе LGR5+ мезенхимных клеток легких мыши.....	59
<i>Егорихина М.Н., Тимофеева Л.Б., Рубцова Ю.П., Линькова Д.Д., Чарыкова И.Н., Фарафонтова Е.А., Рябков М.Г., Перетягин П.В., Алейник Д.Я.</i> Ограниченные доклинические исследования эквивалента кожи на модели крупного лабораторного животного (свинья)	61
<i>Ортикова Н.Х., Маматкулова М.</i> Ортопедическая реабилитация с применением новейших компьютерных технологий.....	64
<i>Пресняков Е.В., Курбонов Х.Р., Орипов Ф.С., Емелин А.М., Бозо И.Я., Деев Р.В.</i> Особенности репаративного остеогистогенеза при применении ген-активированного материала	68
<i>Силина М.В., Джалилова Д.Ш., Макарова О.В.</i> Особенности течения экспериментального колоректального рака у мышей с разной устойчивостью к гипоксии.....	71
<i>Белик Е.В., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Груздева О.В.</i> Особенности керамидного профиля жировых депо сердца, ассоциированные с полом и возрастом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	74
<i>Отекеева С.С., Жиемуратова Г.К.</i> Особенности физического развития детей при респираторных аллергиях на фоне хронического аденоидита	77
<i>Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Слесарева Т.А., Белик Е.В., Понасенко А.В., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Груздева О.В.</i> Остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из жировой ткани эпикардиальной локализации, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	81
<i>Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Мелащенко О.Б., Лигатюк Д.Д., Иванов П.А., Хлусов И.А., Литвинова Л.С.</i> Остеодифференцировочный потенциал смешанной культуры стромальных стволовых клеток и мононуклеарных клеток крови при сокультивировании <i>in vitro</i> в присутствии трехмерного искусственного матрикса, имитирующего регенерирующую костную ткань	83

<i>Козлова Д.И., Хижа В.В., Юрьева К.А., Стрельцова А.А., Михель А.В.</i> От фундаментальных исследований патогенеза аутоиммунных заболеваний к получению новых высокоточных диагностических тестов и индексов.....	86
<i>Беляева А.А., Перепелина К.И., Смирнова Д.В., Переплетчикова Д.А., Малашичева А.Б.</i> Получение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациента с синдромом Синглтона — Мертена с целью исследования патологической кальцификации.....	89
<i>Орехов А.Н.</i> Проблема хронизации воспаления на примере атеросклероза.....	91
<i>Малащенко В.В., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Тодосенко Н.М., Газатова Н.Д., Бограя М.М., Белецкая М.А., Мелащенко О.Б., Литвинова Л.С.</i> Провоспалительный ответ моноцитов/макрофагов у больных метаболическим синдромом с ИМТ 30—40 кг/м ²	94
<i>Ортикова Н.Х., Бердикулов Ж.А.</i> Профилактика осложнений с использованием различных средств и методик при лечении альвеолита.....	97
<i>Моргун Е.И., Шитова М.С., Мачинская М.А., Воротеляк Е.А.</i> Путь YAP/TAZ в регуляции экспрессии <i>IL-33</i> — компонента мезенхимно-иммунных взаимодействий.....	101
<i>Павлюченкова А.Н., Смирнов М.С., Челомбитько М.А.</i> Роль AMPK и mTOR в антиген-зависимой активации тучных клеток....	103
<i>Минченко А.Н., Бограя М.М., Хазиахматова О.Г., Вульф М.А., Литвинова Л.С.</i> Роль микроРНК-191-5P в регуляции липидного обмена на клеточной модели неалкогольной жировой болезни печени.....	106
<i>Хижа В.В., Козлова Д.И., Юрьева К.А., Стрельцова А.А., Михель А.В., Кузин С.О., Шолохов Г.В., Хайманова Д.Г., Баллюзек М.Ф.</i> Роль популяций Т-хелперных лимфоцитов в развитии аутоиммунных патологий на фоне иммунотерапии онкологических заболеваний.....	110
<i>Алексанкин А.П., Гоуфман Е.И., Низяева Н.В., Алексанкина В.В., Тихонова Н.Б., Бочков В.Г., Гершкович К.Б.</i> Роль уровня фрагментов IgG в сыворотке крови при раке пищевода.....	113

<i>Воронкова О. В., Бирулина Ю. Г., Чернышов Н. А., Иванов В. В., Буйко Е. Е.</i> Роль факторов воспаления, ассоциированного с метаболическим синдромом, в патогенезе бронхолегочной патологии	116
<i>Переплетчикова Д. А., Лобов А. А., Басович Л. С., Азаркина К. Е., Хворова И. А., Карелкин В. В., Малашичева А. Б.</i> Роль эндотелия в остеогенной регенерации	118
<i>Антипина М. И., Семина Е. В.</i> Создание генетических векторов и клеточных моделей болезни Альцгеймера с образованием агрегатов тау-белка для решения исследовательских и прикладных задач	121
<i>Герасимова Д. А., Гонтаренко В. А., Герасимова Е. В., Захарова О. В., Попкова Т. В.</i> Сравнительная эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой	124
<i>Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Груздева О. В.</i> Сфингомиелиновый профиль сыворотки крови и жировых депо сердца пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией сердца	126
<i>Александркин А. П., Гоуфман Е. И., Низяева Н. В., Александркина В. В., Тихонова Н. Б., Бочков В. Г., Гершкович К. Б.</i> Участие фрагментов IgG в механизмах воспаления при злокачественных новообразованиях желудка	128
<i>Баймуратова Л. К., Ескабулова Г. М.</i> Факторы риска задержки нервно-психического развития детей и ранняя диагностика на педиатрическом участке	131
<i>Быков Ю. В., Быкова А. Ю., Беккер Р. А.</i> Шизофрения или люпус-энцефалит? (клинический случай)	135
<i>Горохова А. В., Насибов Т. Ф., Порохова Е. Д., Старосветская А. А., Бариев У. А.</i> Экспрессия генов гемопоеза, модулируемых хелидоновой кислотой, при моделировании <i>in silico</i>	138
<i>Воронова С. С., Горбачева А. М., Бограя М. М., Вульф М. А., Минченко А. Н., Литвинова Л. С.</i> Экспрессия генов системы митохондриального разобщения в печени пациентов с метаболическим синдромом и их вклад в системное воспаление	140

**EX VIVO ПРОДУКЦИЯ ИЛ-1В И ИЛ-10 АКТИВИРОВАННЫМИ КЛЕТКАМИ
КРОВИ КРЫС ВИСТАР С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
К ГИПОКСИИ КАК БИОМАРКЕР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ
ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО SIRS**

А. М. Косырева, Д. Ш. Джалилова, И. С. Цветков, О. В. Макарова

РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия

Ключевые слова: SIRS, сепсис, биомаркеры, гипоксия, цитокины

Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) развивается в 30—70% случаев при тяжелом течении инфекционных и неинфекционных воспалительных заболеваний и характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и медиаторов [1]. Поскольку молекулярно-биологические механизмы развития воспаления и гипоксии при SIRS, реализуемые путями активации HIF-1 α и NF- κ B, тесно взаимосвязаны [2], устойчивость к гипоксии может быть одним из факторов, определяющих особенности течения воспалительных и иммунных реакций. В наших предыдущих исследованиях установлено, что низкоустойчивые к гипоксии крысы (НУ) по сравнению с высокоустойчивыми (ВУ) в ответ на введение липополисахарида (ЛПС) демонстрируют более выраженные патологические и альтеративные изменения в органах-мишенях — печени и легких [3]. Очевидно, что тяжесть воспалительных реакций у НУ и ВУ к гипоксии особой определяется различиями в продукции про- и противовоспалительных цитокинов, однако в литературе сведения, посвященные этому вопросу, отсутствуют.

Цель работы — выявить особенности спонтанной и активированной *ex vivo* продукции цитокинов клетками крови у самцов крыс Вистар с разной устойчивостью к гипоксии контрольной группы и с SIRS.

© Косырева А. М., Джалилова Д. Ш., Цветков И. С., Макарова О. В., 2024

Материалы и методы. На модели ЛПС-индуцированного SIRS, вызванного внутрибрюшинным введением ЛПС в дозе 1,5 мг/кг, в крови у НУ и ВУ к гипоксии самцов крыс Вистар определяли количество лейкоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов периферической крови. *Ex vivo* у животных с разной устойчивостью к гипоксии оценивали уровень спонтанной и стимулированной конканавалином А, ЛПС и ФГА клетками крови продукции ИЛ-1 β и ИЛ-10 и индекс их соотношения.

Результаты. Установлено, что у НУ к гипоксии животных контрольной группы крыс индекс соотношения спонтанной продукции ИЛ-1 β к ИЛ-10 клетками крови был выше, а показатель абсолютного числа лимфоцитов ниже, чем у ВУ к гипоксии крыс. Высокая экспрессия *Hif-1 α* у НУ к гипоксии крыс может определять более высокую продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β по отношению к противовоспалительному ИЛ-10 и, как следствие, приводить к более тяжелому течению воспалительных реакций у НУ. В ответ на развитие SIRS только ВУ к гипоксии крысы демонстрировали снижение спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-1 β и спонтанной — ИЛ-10, что может быть использовано в качестве прогностического критерия тяжести течения SIRS.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о высоком провоспалительном потенциале клеток крови у НУ к гипоксии крыс, что, по-видимому, определяет развитие более тяжелого течения SIRS.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования (№ проекта 122030200530-6).

Список литературы

1. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.
2. D'Ignazio L, Bandarra D, Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS J*. 2016 Feb;283(3):413—24. doi: 10.1111/febs.13578.
3. Dzhililova DS, Kosyreva AM, Diatroptov MC et al. Dependence of the severity of the systemic inflammatory response on resistance to hypoxia in male Wistar rats. *J Inflamm Res*. 2019;12:73—86. doi: 10.2147/JIR.S194581.

IN SILICO ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ТАРГЕТНЫХ ГЕНОВ ОСТЕОГЕНЕЗА, МОДУЛИРУЕМЫХ ХЕЛИДОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Т. Ф. Насибов, А. В. Горохова, Е. Д. Порохова
У. А. Бариев, А. А. Старосветская

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ключевые слова: остеогенез, прогнозирование, биоинформатика, таргетные гены

Введение. Малые молекулы участвуют во многих метаболических процессах; одним из таких соединений является хелидоновая кислота (ХК), для которой ранее отмечено наличие остеогенного эффекта [1].

Цель работы. Поиск и прогнозирование *in silico* таргетных генов, экспрессия которых может регулироваться ХК.

Материалы и методы. Исследование эффекта ХК на экспрессию генов проводили с помощью веб-сервиса DIGEP-Pred (Prediction of drug-induced changes of gene expression profile), который прогнозирует *in silico* медикаментозные изменения профилей экспрессии генов на основе структурной формулы молекулы [2]. Далее в базе данных GeneCard производился поиск генов, связанных с процессами остеогенеза, формирования межклеточного матрикса, с жизнедеятельностью остеобластов и остеоцитов (по ключевым словам «osteoblast», «osteocyte», «osteogenesis», «bone», «extracellular matrix»). На следующем этапе извлекали все гены прогноза DIGEP-Pred из GeneCards. Во время последнего этапа проводили поиск и анализ онтологии выбранных ранее генов и возможных метаболических путей, в которых участвуют их продукты, методом анализа избыточной репрезентативности (Over-representation

© Насибов Т. Ф., Горохова А. В., Порохова Е. Д., Бариев У. А., Старосветская А. А., 2024

analysis, ORA), для которого в среде «RStudio» на языке программирования R был создан скрипт. Для его работы использовались пакеты «DOSE» [3], «clusterProfiler» [4].

Результаты. DIGER-Pred-прогнозирование позволило получить список из 1168 генов с соответствующими оценками вероятности активации (P_a) и ингибирования (P_i); отбирались гены, соответствующие условиям: $P_a > 0,5$ и $P_a > P_i$. Далее были извлечены карточки 78 генов прогноза по результатам запроса в открытой базе данных GeneCards.

В результате ORA-поиска были получены несколько метаболических путей и онтологии генов, которые систематизировали согласно их общим функциям (клеточная адгезия, дифференцировка клеток, костеобразование и метаболизм кальция); извлекали гены, входящие в интересующие пути: SFRP1, VDR, NOTCH1, LRP6, WNT11.

Вывод. Проведено моделирование *in silico* молекулярного остеогенного ХК, получены вероятности экспрессии связанных с данным эффектом таргетных генов. Следующим этапом является проверка реальных генов-мишеней и сигнальных путей, реализующих влияние ХК на остеогенез *in vitro* и *in vivo*.

Список литературы

1. Мирошниченко Л. А., Полякова Т. Ю., Авдеева Е. Ю. и др. Хелидоновая кислота и ее дериваты: общий спектр биологической активности и остеогенные свойства (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):60—71. doi: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-60-71.

2. Lagunin A, Ivanov S, Rudik A et al. DIGEP-Pred: web service for *in silico* prediction of drug-induced gene expression profiles based on structural formula. *Bioinformatics*. 2013;29(16):2062—2063. doi: 10.1093/bioinformatics/btt322.

3. Yu G, Wang LG, Yan GR et al. DOSE: an R/Bioconductor package for disease ontology semantic and enrichment analysis. *Bioinformatics*. 2015;31(4):608—609. doi: 10.1093/bioinformatics/btu684.

4. Wu T, Hu E, Xu S et al. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *Innovation (Camb)*. 2021 Jul 1;2(3):100141. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100141.

**АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАРУШЕНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЕ**

Г. С. Сейдакова¹, Г. К. Жиёмуратова²

¹ *Медицинский институт Каракалпакстана, Нукус, Узбекистан*

² *Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека АН Уз,
Нукус, Узбекистан*

Ключевые слова: опорно-двигательный аппарат, дети и подростки, школьники, кардиореспираторная система

Введение. Функциональные нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата занимают значительное место среди заболеваний детей и подростков. Чаще всего это разные формы нарушений осанки, деформации свода стопы, сколиоза, остеохондроза, плоскостопия и нарушения зубочелюстного аппарата [5]. Необходимо отметить, что показатели нарушений опорно-двигательного аппарата детей и подростков составляют 53,8% в популяции, что выше показателей других заболеваний [1; 8].

При адаптации к любым экстремальным факторам одними из первых в этот процесс включаются сердечно-сосудистая и дыхательная системы, поскольку они выполняют ключевую роль в поддержании гомеостаза [2; 6]. Так, у детей с нарушением осанки, как правило, снижена жизненная емкость легких, уменьшена экскурсия грудной клетки и диафрагмы, что неблагоприятно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, повышает риск возникновения заболеваний легких и сердца [3; 4].

© Сейдакова Г. С., Жиёмуратова Г. К., 2024

Цель работы. Оценка адаптации функционального состояния кардиореспираторной системы в зависимости от нарушений опорно-двигательного аппарата у детей школьного возраста, проживающих в регионе Приаралье.

Материалы и методы. Всего было обследовано 470 детей и подростков (от 7 до 16 лет), прошедших плановую диспансеризацию в школе, проживающих в регионе Приаралье. Изучение состояния опорно-двигательного аппарата детей дошкольного возраста было проведено комбинированным визуально-инструментальным тестом (методика Центрального института травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова; плантографический метод с расшифровкой плантограммы по методике Т. И. Сулимцева) [7].

Результаты и обсуждение. Результаты осмотра показали, что 49,7% (234 пациентов) осмотренных детей имеют нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата. Выявлено, что 98% детей и подростков относятся к III группе здоровья, 2% — к IV.

При анализе распространения сопутствующей патологии учащихся со сколиозом установлено, что 38% имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, 19% — дыхательной системы, 6% — нервной системы, 4% — желудочно-кишечного тракта.

В рамках исследования также проанализирована распространенность сопутствующей патологии в соответствии с возрастом детей. Установлено, что у детей с нарушениями опорно-двигательного аппарата патология сердечно-сосудистой системы чаще встречаются в возрасте 7—10 лет (58,8%), дыхательной системы — 11—13 лет (33,3%), нервной системы и желудочно-кишечного тракта — 14—16 лет (20,5 и 13,6% соответственно).

Вывод. Полученные данные свидетельствуют об актуальности вопроса профилактики раннего выявления нарушений опорно-двигательного аппарата среди детей и подростков с целью своевременного проведения оздоровительных и коррекционных мероприятий, направленных на восстановление функ-

ционального состояния организма и воспрепятствование возникновению хронических заболеваний костно-мышечной системы, а также сопутствующей патологии жизнеобеспечивающих органов и систем. Должная эффективность мер профилактического воздействия может быть достигнута только при систематической их реализации с применением комплексного подхода, основанного на привлечении всех участников образовательного процесса, включая медицинских работников, педагогов, детей и родителей.

Список литературы

1. Антонова А. А., Яманова Г. А., Сердюков В. Г., Магомедова М. Р. Динамика состояния опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020; 7(97):53—6.
2. Бикмуллин Р. А., Михтафудинов Р. Р., Винникова А. А., Камалетдинова Н. О. Морфофункциональное единство опорно-двигательного аппарата человека. *Морфология*. 2019;155(2):42.
3. Валина С. Л., Штина И. Е., Маклакова О. А. и др. Закономерности развития у школьников болезней костно-мышечной системы в условиях комплексного воздействия факторов среды обитания и образа жизни. *Анализ риска здоровью*. 2021;3:54—66.
4. Гордеева И. В. Анализ состояния здоровья студентов колледжа на основе антропометрических показателей. *Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта*. 2019;11(177):105—10.
5. Дохов М. М., Сертакова А. В., Рубашкин С. А., Тимаев М. Х. Качество жизни детей с плоской стопой (плосковальгусная стопа, продольное плоскостопие). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2):271—4.
6. Иманалиев Т. Т., Орозбекова Б. Т., Тулекеев Т. М. Влияние физических нагрузок на формирование и нарушение опорно-двигательного аппарата у студентов. *Вестник ФКиС*. 2018;2:93—6.
7. Тарасова Т. А. Контроль физического состояния детей дошкольного возраста. М., Сфера, 2006. 176 с.
8. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2006;17(4):144—9.

АПРОБАЦИЯ СПОСОБА *IN VIVO* ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ БИОИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ДИФфуЗИОННОЙ КАМЕРЫ

**Е. А. Марзоль, М. В. Дворниченко
Е. А. Зиновьев, Н. С. Митряйкин**

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ключевые слова: диффузионная камера, мезенхимные стволовые клетки костного мозга, VEGF, CD34

Введение. Невозможность длительно сохранять функциональные свойства клеточного материала в экстраваскулярных макрокапсулах, одним из видов которых является диффузионная камера [1], обусловленная недостаточной степенью развития микроциркуляторного русла в полости камеры, является главным фактором, ограничивающим спектр применения данных камер в клеточной трансплантологии и тканевой инженерии [2].

Цель работы — оценка параметров васкуляризации диффузионной камеры, фиксированной на бедренном сосудисто-нервном пучке (СНП) крысы.

Материалы и методы. В экспериментальной группе была проведена имплантация диффузионной камеры с костным мозгом на бедренный СНП крысы. В контрольной группе на аналогичный СНП имплантировалась диффузионная камера без клеточного материала. Срок имплантации составил 40 дней. После получения и обработки гистологического материала был проведен морфометрический анализ на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином с вычислением коэффициента васкуляризации и индекса Керногана. Подсчет

H-Score проводился на препаратах с ИГХ CD34 и VEGF. Достоверность различия анализируемых показателей экспериментальной и контрольной групп при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. В экспериментальной группе отмечено повышение значения коэффициента васкуляризации 0,0128 (0,0093;0,0160) по сравнению с контрольной 0,0065 (0,0037;0,0071). Повышение ИК на 7% в экспериментальной группе 0,72 (0,69; 0,73) по отношению к контрольной 0,67 (0,66; 0,68) свидетельствует об отсутствии значительных изменений в толщине стенки артерии и ее просвета. Отмечено статистически значимое повышение значения H-Score CD34 271,0 (236,0; 279,0) в экспериментальной группе по сравнению с контрольной 171,0 (166,0; 196,0). Также статистически значимым было повышение значения H-Score VEGF в экспериментальной группе 238,0 (228,5; 268,0) и 165,0 (152,0; 214,0) в контрольной соответственно.

Вывод. В ходе настоящего исследования выявлено, что разработанная диффузионная камера не вызывает воспаления в месте имплантации. Сформированный биоинженерный комплекс — диффузионная камера с мезенхимными стволовыми клетками костного мозга, имплантированная на магистральный сосудисто-нервный пучок, — позволяет сформировать в полости камеры благоприятные условия для развития микроциркуляторного русла, что подтверждается повышением на 97% значения коэффициента васкуляризации и результатами H-Score. Данные индекса Керногана показывают сохранение удовлетворительной пропускной способности магистрального сосуда в экспериментальной группе. Полученные данные позволяют продолжить изучение комплекса диффузионной камеры с мезенхимными стволовыми клетками как экспериментальный метод имплантации клеточного биоматериала.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 23-25-00346).

Список литературы

1. Liu Y, Yang M, Cui Y et al. A novel prevascularized tissue engineered chamber as a site for allogeneic and xenogeneic islet transplantation to establish a bioartificial pancreas. *PLoS ONE*. 2020;15(12):e0234670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234670>.
2. Paul de Vos., Hamideh Aghajani, Denis Poncelet, Marijke M. Faas. Polymers in cell encapsulation from an enveloped cell perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;67—68:15—34. doi:10.1016/j.addr.2013.11.005.

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ ПОИСК И СИНТЕЗ СТИМУЛЯТОРОВ МИТОФАГИИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПРОЦЕССОВ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Е. М. Плешко^{1, 2}, Н. А. Орехов^{1, 2}, А. В. Омельченко¹

¹ Научно-исследовательский институт общей патологии
и патофизиологии, Москва, Россия

² Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Ключевые слова: стимуляторы митофагии, антиатеросклеротическая терапия

Введение. По современным представлениям атерогенез сопровождается воспалительными процессами. Нарушение митофагии играет важную роль в активации и хронизации воспаления. Поиск активаторов митофагии может быть перспективным направлением для разработки новых подходов к антиатеросклеротической терапии [1].

Методы и материалы. Использовались методы био- и хемоинформатики, включая разработку собственных оригинальных программ на языках программирования Python и R и применение методов молекулярной динамики в программных пакетах the Schrödinger Biologics Suite and Schrödinger Maestro software, в также методы органического синтеза.

Результаты. При поиске соединений-стимуляторов митофагии в открытых международных базах данных (PubChem, ChEMBL, ChemDB) было найдено 100 веществ, относящихся к четырем классам химической активности: активаторы PINK1-протеинкиназы, активаторы сиртуина-3, ингибиторы деубиквитирования, а также соединения, изменяющие мембранный потенциал митохондриальных мембран как синтетической, так

и природной основы. Потенциальная возможность использования данных веществ в качестве стимуляторов митофагии была доказана путем проведения хемоинформационных вычислительных экспериментов молекулярной динамики. На основании изученных химических структур этих веществ после использования методов органического синтеза путем проведения реакции Виттига между малеинимидом и ароматическими альдегидами различного строения были предложены 30 молекул с предсказанной стимулирующей митофагию активностью.

Выводы. Данное исследование успешно выявило наиболее подходящие химические вещества и их конформационные характеристики для стимулирования митофагии в клетках человека.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10014.

Список литературы

1. Orekhov AN, Poznyak AV, Sobenin IA et al. Mitochondrion as a selective target for the treatment of atherosclerosis: Role of mitochondrial DNA mutations and defective mitophagy in the pathogenesis of atherosclerosis and chronic inflammation. *Current neuropharmacology*. 2020;18(11):1064—1075.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УРОВНЯ *EX VIVO* ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ КАК БИОМАРКЕРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ

Д. Ш. Джалилова, А. М. Косырева, И. С. Цветков, О. В. Макарова

*Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени академика А. П. Авцына Российского научного центра хирургии
имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия*

Ключевые слова: цитокины, биомаркеры, устойчивость к гипоксии, крысы

Введение. Организмы с разной устойчивостью к гипоксии характеризуются разным уровнем окислительного стресса, активности ферментов антиоксидантной защиты и содержанием NIF-1 α [1]. Существующие способы оценки исходной устойчивости организма к недостатку кислорода предполагают непосредственное воздействие на организм условий гипоксии в барокамере. Актуален поиск биомаркеров, позволяющих определить индивидуальную устойчивость организма к гипоксии без воздействия гипоксической нагрузки.

Воздействие гипоксии способствует увеличению в крови содержания цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF- α [2]. Оценка продукции цитокинов клетками крови в системе *ex vivo* позволяет изучить функциональное состояние иммунной системы [3].

Цель работы — установить особенности спонтанной и стимулированной *ex vivo* продукции цитокинов клетками крови у самцов крыс Вистар с последующим определением устойчивости животных к гипоксии в барокамере.

Материалы и методы. Работа выполнена на самцах крыс Вистар возрасте 2 мес. (n=50). Для оценки спонтанной про-

дукции цитокинов клетки крови инкубировали 24 ч в CO₂-инкубаторе. Методом ELISA определяли продукцию цитокинов IL-6, IL-10, TNF- α . Для оценки стимулированной продукции цитокинов к клеткам крови добавляли митоген, состоящий из липополисахарида (ЛПС) *E.coli*, фитогемагглютинина (ФГА) и конканавалина А (конА) в концентрациях соответственно 2, 4 и 4 мкг [3]. Стимулированные клетки крови инкубировали в течение 24 ч в CO₂-инкубаторе, определяли содержание IL-1 β и IL-10. Через 14 сут после взятия крови крыс помещали «на высоту» 11 500 м для определения устойчивости к гипоксии [1]. К высокоустойчивым (ВУ) относили крыс, «время жизни» которых составляло >240 с, к низкоустойчивым (НУ) — <80 с.

Результаты. Показатели спонтанной продукции провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α , а также противовоспалительного цитокина IL-10 были выше у НУ животных. После стимуляции продукция IL-1 β , а также отношение IL-1 β /IL-10 увеличивались только у НУ к гипоксии крыс.

Вывод. Показатели спонтанной и стимулированной продукции цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF- α можно рассматривать в качестве биомаркеров устойчивости к гипоксии.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания № 122030200530-6.

Список литературы

1. Dzhililova DS, Kosyreva AM, Diatroptov ME et al. Dependence of the severity of the systemic inflammatory response on resistance to hypoxia in male Wistar rats. *J. Inflamm. Res.* 2019;11(12):73—86.
2. Lundeberg J, Feiner JR, Schober A et al. Increased Cytokines at High Altitude: Lack of effect of ibuprofen on acute mountain sickness, physiological variables, or cytokine levels. *High Alt. Med. Biol.* 2018;19: 249—258.
3. Kosyreva AM, Dzhililova DSh, Tsvetkov IS et al. Ex Vivo production of IL-1 β and IL-10 by activated blood cells of Wistar rats with different resistance to hypoxia after systemic inflammatory response syndrome. *Cell Technologies in Biology and Medicine.* 2023;176:290—296.

ГАЛЕКТИНЫ-1 И -3 В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ МОНОЦИТОВ КРОВИ И НЕОАНГИОГЕНЕЗЕ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

*Ю. В. Колобовникова, А. В. Курносенко, В. С. Полетика
Г. В. Рейнгардт, О. И. Уразова*

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ключевые слова: галектины, моноциты, ангиогенез, рак толстой кишки

Введение. Моноциты различных субпопуляций мигрируют в опухоль и пополняют пул опухоль-ассоциированных макрофагов. Показана способность галектинов-1 и -3 индуцировать активацию макрофагов по альтернативному M2-пути, а также инициировать неоангиогенез посредством ростовых факторов — EGF (эпидермальный фактор роста) и VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) [1; 2]. Стимуляция неоангиогенеза — одно из основополагающих условий, обеспечивающих инвазивный рост опухоли и метастазирование, что сопровождается повышением числа десквамированных эндотелиоцитов (маркера дисфункции эндотелия).

Цель работы — установить роль галектинов-1 и -3 в формировании фенотипического профиля моноцитов и дисбаланса факторов ангиогенеза у больных раком толстой кишки (РТК).

Материалы и методы. Обследованы пациенты (N=22) с верифицированным диагнозом рак толстой кишки (РТК) (МКБ С18-С20), группа контроля — здоровые добровольцы (N=10), сопоставимые по полу и возрасту. Материал исследования — периферическая кровь. Содержание галектина-1, галектина-3,

© Колобовникова Ю.В., Курносенко А.В., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Уразова О.И., 2024

EGF и VEGF в плазме крови оценивали методом иммуноферментного анализа; подсчет численности моноцитов и эндотелиоцитов периферической крови — проточной цитофлуориметрией. Статистическая обработка выполнена в программном пакете Jamovi 2.3.21 для Windows. Различия между выборками оценены путем вычисления U-критерия Манна — Уитни. Взаимосвязь между параметрами оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Результаты считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты. У больных РТК концентрация галектина-1 и галектина-3 в периферической крови была выше в 2,6 и 6,0 раз соответственно ($p < 0,01$), чем в группе контроля. Установлено достоверное увеличение количества неклассических $CD14^+CD16^{++}$ и промежуточных $CD14^{++}CD16^+$ моноцитов крови, ассоциированное с избыточным содержанием плазменных галектинов-1 и -3 у больных РТК. У пациентов данной группы абсолютное содержание циркулирующих $CD45^-CD146^+$ эндотелиоцитов в 8 раз превышало соответствующий параметр в норме ($U=31,0$, $p < 0,01$). У больных РТК концентрация VEGF в плазме крови оказалась на 18% выше, чем у здоровых доноров ($U=90,0$; $p=0,027$) и имела положительную корреляцию средней силы с галектинами-1 и -3 ($\rho=0,311$, $p=0,032$ и $\rho=0,310$, $p < 0,033$ соответственно); содержание EGF в плазме крови в исследуемых группах было сопоставимым.

Вывод. У больных РТК галектины-1 и -3 модулируют баланс моноцитов крови по пути доминирования неклассических $CD14^+CD16^{++}$ и промежуточных $CD14^+CD16^-$ клеток при снижении $CD14^{++}CD16^-$ моноцитов с противоопухолевым потенциалом. Взаимосвязь галектинов-1 и -3 с содержанием ростового фактора VEGF в крови, а также абсолютным содержанием десквамированных $CD45^-CD146^+$ эндотелиоцитов обосновывает способность изученных галектинов опосредовать взаимодействие между клетками опухоли и ее микроокружением и участвовать в механизмах неоангиогенеза при раке толстой кишки.

Список литературы

1. Ito K, Stannard K, Gabutero E et al. Galectin-1 as a potent target for cancer therapy: role in the tumor microenvironment. *Cancer Metastasis Reviews*. 2012;3—4(31):763—778.
2. Gratchev AN, Samoilova DV, Rashidova MA et al. Tumor associated macrophages: current research and perspectives of clinical use. *Advances in molecular oncology*. 2019;4(5):20—28.

ГИБРИДНЫЙ ПОЛИМЕР ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

*Д. Я. Алейник¹, В. В. Юдин^{1, 2}, Р. С. Ковылин², А. Г. Морозов²
М. Н. Егорихина¹, Т. И. Куликова², Ю. П. Рубцова¹, И. Н. Чарыкова¹
Д. Л. Линькова¹, Е. А. Фарафонтова¹, М. И. Заславская¹
С. А. Чесноков^{1, 2}*

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижний Новгород, Россия

² Институт металлоорганической химии РАН, Нижний Новгород, Россия

Ключевые слова: остеопластические материалы, полимеры, антибактериальная активность, биосовместимость, цитотоксичность

Введение. Проблема восстановления дефектов костной ткани остается одной из наиболее актуальных в современной хирургии. Ежегодно в мире регистрируется более 20 млн пациентов с дефектами костной ткани, около трети из них требуется использование костнопластических материалов.

Целью работы было получение гибридного полимерного материала, биосовместимого, характеризующего отсутствием цитотоксичности, обладающего антибактериальной активностью и пригодного для замещения костных дефектов.

Материалы и методы. В работе использованы методы световой, фазово-контрастной, флуоресцентной, сканирующей электронной микроскопии, МТТ-тест, дискодиффузионный метод, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, методы порометрии, культуральные методы и др. В качестве тестовых культур использовали поверхностно зависимые клетки: клетки дермы и мезенхимные стромальные клетки жировой ткани человека.

© Алейник Д. Я., Юдин В. В., Ковылин Р. С., Морозов А. Г., Егорихина М. Н., Куликова Т. И., Рубцова Ю. П., Чарыкова И. Н., Линькова Д. Л., Фарафонтова Е. А., Заславская М. И., Чесноков С. А., 2024

Результаты. Разработана технология и синтезированы образцы пористого гибридного материала на основе поли(ДМЭГ) и полилактида. Для обеспечения антибактериальной активности материал был функционализирован антибиотиком широкого спектра действия — ванкомицином. Ванкомицин вводился в процессе нанесения полилактида. На модели *in vitro* показано, что длительность экстракции антибиотика из образцов гибридного полимера зависела от вида модельной среды и содержания антибиотика в полимере и составляла от 1 суток до 21 дня.

Исследование цитотоксичности образцов с помощью МТТ-теста продемонстрировало отсутствие цитотоксичности (ранг 0—1). Поверхностно зависимые клетки человека при взаимодействии с образцами материала хорошо адгезировались, распластывались и сохраняли высокую жизнеспособность на образцах гибридного полимера с антибиотиком.

Выводы. Разработана технология и получен гибридный материал на основе пористой полимерной матрицы поли(ДМЭГ) и полилактида, обладающий взаимосвязанной пористостью до 67%, с размером пор от 1 до 100 мкм.

Гибридный материал может быть функционализирован антибиотиком широкого спектра действия ванкомицином.

Пористый гибридный материал нецитотоксичен и цитосовместим.

Показана возможность выхода антибиотика на модели *in vitro* до 21 дня без потери функциональной активности. При этом продолжительность выхода ванкомицина зависит от концентрации антибиотика и вида модельной среды.

Отсутствие цитотоксичности, цитотосовместимость и возможность длительной антибактериальной активности делают полученный материал перспективным для дальнейших биомедицинских исследований.

Работа выполнена в рамках реализации программы «Приоритет-2030».

РЕКУРРЕНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

**А. А. Маткаримова¹, А. А. Исмаилова²
А. Н. Каландарова³, Г. Б. Жаксылыкова⁴**

¹ Многопрофильный детский центр Республики Каракалпакстан,
Узбекистан

² Институт иммунологии и геномики человека АН Уз,
Ташкент, Узбекистан

³ Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека АН Уз,
Нукус, Узбекистан

⁴ Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека,
Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: дети, рекуррентная инфекция, первичные иммунодефициты (ПИД), распространенность

Введение. В современной педиатрии детей с рекуррентными инфекциями принято называть часто болеющими [1]. К факторам, способствующим частым болезням детей, описанным в различной литературе, относят задержку развития иммунной системы, анатомо-физиологические особенности дыхательных путей у детей (особенности строения бронхов), питание, бытовые условия [2; 3]. Считают, что часто рецидивирующие или стойкие инфекционные состояния являются основным проявлением первичного иммунодефицита.

Цель работы заключается в оценке клинических особенностей, возможных осложнений и последствий рекуррентной инфекции у часто болеющих детей.

Материалы и методы. Часто болеющие дети находились под наблюдением в многопрофильной детской больнице Рес-

публики Каракалпакстан на стационарном лечении и состояли на диспансерном учете у аллерголога-иммунолога в консультативной поликлинике при районных медицинских центрах Республики. По данным медицинской документации проводили учет получаемой терапии, инфекционных осложнений и повторных респираторно-вирусных инфекций. Мы провели исследование на 180 часто болеющих детей с частотой ОРЗ 6 раз и более в год, у которых помимо ОРЗ учитывались очаги вторичной инфекции.

У подавляющего большинства детей была выявлена комбинированная патология верхних дыхательных путей с частыми эпизодами острого респираторного заболевания (более 6 раз в год), гипертрофией аденоидов, трахеобронхитами, риносинуситами, фаринготонзиллитами, отитами и тубоотитами.

Результаты. Длительность наблюдения за часто болеющими детьми с момента возникновения у них сопутствующих заболеваний составила от 1 до 3 лет. У 25 детей (13,8%) была выявлена сопутствующая рецидивирующая герпетическая инфекция, характеризующаяся повторением симптомов 5—9 раз в год. У 20 больных (11,1%) наблюдались умеренные проявления атопического дерматита в форме локализованных очагов. Клиническая картина характеризовалась затяжной лихорадкой, интоксикацией, кашлем, 58,2% детей жаловались на затруднение вдоха или чувство нехватки воздуха. В 45,5% случаев отмечалось снижение сатурации кислородом до 90%, у 13,6% детей развилась тяжелая дыхательная недостаточность ($SpO_2 < 90\%$). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки чаще обнаруживалось двустороннее поражение легких (54,6%). При одностороннем процессе левое и правое легкое вовлекались с одинаковой частотой.

Частые и повторные респираторные заболевания приводят к сенсибилизации организма и снижению иммунного статуса, что способствует образованию хронических воспалительных процессов респираторного тракта [4; 5].

Исходя из имеющейся статистики, можно сделать вывод, что у детей чаще всего выявляются бессимптомные и легкие

формы заболевания. Однако существуют и тяжелые формы болезни, особенно у детей с сопутствующей патологией. В большинстве случаев средняя степень тяжести вирусной пневмонии наблюдалась у госпитализированных детей (53,6%), легкие формы составляли 27,5%, тяжелые — 18,8%. При этом дети дошкольного возраста чаще болеют легкими формами заболевания, в то время как более тяжелые случаи пневмонии чаще регистрируются у младенцев.

Таким образом, часто рецидивирующие или стойкие инфекционные состояния — основное проявление первичного иммунодефицита. Хотя большинство детей с рекуррентными инфекциями имеет нормальный иммунитет, важно вовремя распознать, не является ли причиной частых инфекционных заболеваний ребенка иммунная недостаточность, чтобы обеспечить правильное обследование и лечение [3; 6].

Выводы. Наличие у детей в анамнезе частых повторных, или тяжелых, или необычных инфекционных заболеваний требует высокой степени настороженности в отношении диагноза иммунодефицита. Рекуррентная, или персистирующая, инфекция является основным проявлением первичного иммунодефицита. Хотя у большинства детей с рекуррентными инфекциями иммунитет в норме, важно сохранять бдительность при необычно частом или тяжелом протекании инфекций. Обращение к клиническому иммунологу в случаях подозрения на иммунодефицит играет ключевую роль, поскольку раннее выявление и лечение первичного иммунодефицита позволяет предупредить значительное поражение органа-мишени и улучшает выживание и длительный прогноз.

Список литературы

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141—154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
2. Zou X, Chen K, Zou J et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14: 185—192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

3. Wei L, Sun S, Xu CH et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol.* 2007;38(1):95—102. doi: 10.1016/j.humpath.2006.06.011.

4. Мазанкова Л. Н., Чеботарева Т. А., Майкова И. Д. и др. Цитокиновый статус и эффективность цитокинотерапии ротавирусной инфекции у детей. *Фарматека.* 2015;297(4):73—74.

5. ICD-10 — International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 revision. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>.

6. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Пашенков М. В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств. *Иммунология.* 2020;41(2):107—113. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113.

**ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА
И ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ
С СД 2-го ТИПА ДО И ПОСЛЕ ГАСТРОШУНТИРОВАНИЯ**

**А. А. Хакимий, Ж. Декенова, Р. М. Турсунов
Е. В. Кириенкова, Л. С. Литвинова**

*Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта,
Калининград, Россия*

Ключевые слова: ИМТ, IL-6, TNF α , СД 2-го типа, гастрошунтирование

Введение. Многочисленные исследования указывают на роль воспаления в развитии инсулинорезистентности и СД 2-го типа [1; 2]. Анализ результатов противовоспалительного лечения СД 2-го типа не дал однозначного ответа об эффективности данной терапии. Поэтому особый интерес представляет лапароскопическое гастрошунтирование, являющееся «золотым стандартом» хирургического лечения диабета, вызывающее положительную динамику углеводного обмена у прооперированных пациентов [3].

Цель работы — изучение динамики индекса массы тела и показателей провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α) у больных ожирением с СД 2-го типа до и после гастрошунтирования (ГШ), оценка влияния IL-6, TNF- α и ИМТ на чувствительность к инсулину до и после послеоперационного наблюдения у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, перенесших лапароскопическое гастрошунтирование.

Материалы и методы. Ранжирование больных проводили в соответствии с индексом массы тела и состоянием углеводного обмена (наличие/отсутствие СД 2-го типа).

© Хакимий А. А., Декенова Ж., Турсунов Р. М., Кириенкова Е. В., Литвинова Л. С., 2024

В проведенном исследовании было обследовано 75 больных ожирением с СД 2-го типа до и через 18 месяцев после хирургического лечения (ГШ). В группу контроля были включены 25 условно здоровых доноров с нормальным ИМТ (18,9—24,9 кг/м²). Биологическим материалом исследования была сыворотка крови. Для определения концентрации IL-6, TNFα в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод (ELISA).

Результаты. У больных ожирением (ИМТ 45,65±9,87 кг/м²) с СД 2-го типа до хирургического лечения был выявлен повышенный уровень IL-6 (5,2 пг/мг) и TNFα (31,21 пг/мл) в сравнении с контролем (1,34 пг/мл и 3,31 пг/мл соответственно), что свидетельствует о развитии субклинического воспалительного процесса в данной клинической группе. Выраженность метаболических воспалительных процессов в жировой ткани зависит от индекса массы тела. Подтверждение данного тезиса доказывает наличие высокого коэффициента корреляций ИМТ с TNFα и IL-6 ($r=0,80$ и $r=0,820$ соответственно).

Исследование показало значительное снижение ИМТ у прооперированных больных с 45,65±9,87 кг/м² до 32,46±5,35 кг/м². Через 18 месяцев после хирургической коррекции было выявлено достоверное снижение количества TNFα и IL-6 на фоне нормализации уровня глюкозы у прооперированных больных, что свидетельствует о восстановлении чувствительности тканей к инсулину вследствие подавления воспалительного процесса в жировой ткани.

Вывод. Снижение уровня провоспалительных цитокинов после ГШ является результатом восстановления чувствительности тканей к инсулину, что разрывает порочный круг развития СД 2-го типа.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда РФ № 23-15-00061.

Список литературы

1. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116:1793—1801.

2. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241—1248.

3. Luesma MJ, Fernando J, Cantarero I et al. Surgical Treatment of Obesity. Special Mention to Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Gastrectomy. *Front Endocrinol*. Lausanne, 2022.

**ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СУПЕРНАТАНТОВ
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM И КЛЕТОК КУРИНОГО ЭМБРИОНА
НА МОДЕЛИ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ *IN VIVO***

П. Б. Лозовая, Е. Д. Полянских, Е. Г. Костоломова

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Ключевые слова: *Bifidobacterium bifidum*, клетки куриного эмбриона, *Opisthorchis felineus*, печень, цитокины

Введение. Описторхоз считается эндемичным заболеванием. Самые крупные очаги находятся на территории Тюменской, Томской, Омской и Новосибирской областей. Инвазия *Opisthorchis felineus* модифицирует иммунную реактивность за счет увеличения синтеза супрессоров иммунного ответа IL10 и TGF- β и ее реакции на антигены резидентных бактерий, составляющих микробиоту кишечника [1].

Цель исследования — оценить иммуномодулирующие свойства супернатанта *Bifidobacterium bifidum* и клеток куриного эмбриона на *Mesocricetus auratus*, зараженных *Opisthorchis felineus* в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Живые метацеркарии *Opisthorchis felineus* (Of) выделены из зараженной рыбы семейства карповых. Супернатант *Bifidobacterium bifidum* (Bb) и клеток куриного эмбриона (ККЭ) получали по авторской методике [2; 3]. Эксперимент проведен на 15 *Mesocricetus auratus* возрастом от 4 до 6 недель, разделенных на три равные группы: контрольная группа (КГ) и экспериментальные группы (ЭГ 1) и (ЭГ 2). Животным КГ и ЭГ вводили по 50 Of *per os*. ЭГ 1 и ЭГ 2 внутривентриально вводили супернатанты Bb и ККЭ по 1 мл. В течение 24 дней ЭГ получали по 3 капли Bb и ККЭ *per os*. Ги-

стологические срезы печени толщиной 5 мкм изготавливали с помощью микротомы Leica RM 2255 (Германия). Количество цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью панели Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine 23-plex на анализаторе Bio-Plex (Luminex) 200, MAGPIX.

Результаты. В печени КГ выявлены органо- и тканеспецифические изменения. Развитие фиброзных изменений печени коррелировало с количеством цитокинов Th1 ФНО α ($r=0,78$), IL-6 ($r=0,75$), IL-1 β ($r=0,71$), IL-8 ($r=0,51$). В печени ЭГ отмечались лишь тканеспецифические изменения.

Профиль и уровень цитокинов изменялись в зависимости от вводимого супернатанта. В КГ наблюдалось повышение количества провоспалительных цитокинов. В ЭГ 1 в сравнении с контролем в 4 раза снизилось количество TNF- α . Супрессирующий эффект наблюдался и в отношении IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-10 (на $83,9\pm 0,2$, $43,1\pm 0,3$, $73,7\pm 1,0$, $48,0\pm 1,1$, $82,2\pm 0,7$; $64\pm 1,04\%$ соответственно). Повышались уровни IL-4, IL-5 на $87,5\pm 0,2$ и $95,9\pm 0,2\%$ соответственно. После введения ККЭ в ЭГ 2 мы наблюдали схожие результаты с ЭГ1: супрессирующий эффект в отношении провоспалительных и активацию противовоспалительных цитокинов. Уровень IL-17 снижался в обеих ЭГ, причем в 1-й в 10, а во 2-й в 5 раз.

Вывод. Введение супернатантов приводит к активации продукции противовоспалительных цитокинов и модулирует иммунный ответ в сторону Th2, что способствует блокированию воспалительных эффектов и, возможно, предотвращению образования фиброзных изменений в печени при описторхозной инвазии.

Список литературы

1. Костоломова Е.Г., Тимохина Т.Х., Перунова Н.Б. и др. Оценка иммуномодулирующей активности *Bifidobacterium bifidum* 791 на модели клеток врожденного и адаптивного иммунитета в эксперименте *in vitro*. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2): 213—218. doi: 10.46235/1028-7221-1133-IVE.

2. Хадиева Е. Д., Костоломова Е. Г., Полянских Е. Д. и др. Цитокинный профиль мононуклеарных клеток периферической крови, стимулированных антигеном *Opisthorchis felineus* в эксперименте *in vitro*. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2022;2: 47—51. doi: 10.33092/0025-8326mp2022.2.47-51.

3. RU 2481115 C1, 10.05.2013. EDN: ZGRGOD.

ИММУНОВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНОТРОМБОЗ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ЛЕГКОГО ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. М. Емелин, Р. В. Деев

*Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени академика А. П. Авцына Российского научного центра хирургии
имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия*

Ключевые слова: COVID-19, регенерация легкого, иммунновоспаление, иммунотромбоз

Введение. Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2, COVID-19) — частный случай интерстициальной пневмонии, чье тяжелое течение сопровождается пневмосклерозом, аденоматозом и плоскоклеточной метаплазией в легких — осложнениями, патогенетические механизмы которых нуждаются в дальнейшем исследовании для разработки новых подходов их корригирования.

Цель работы — охарактеризовать элементы гистогенеза, наблюдаемые при повреждении, иммуноопосредованном воспалении, тромбозе и регенерации в тканях легких на разных этапах течения тяжелых форм COVID-19.

Материалы и методы. Исследуемый материал представлен фрагментами легких 129 секционных случаев с ПЦР-верифицированной новой коронавирусной инфекцией, а также 10 случаев, подвергнутых секционному исследованию в 2019 г., без патологических изменений в легких, ставших группой контроля.

Для гистологического исследования изготовили препараты с использованием гистохимических методов, а также иммуногистохимических и иммунофлюоресцентных реакций с антителами к VEGF, VEGFR, CD3, CD163, CD20, CD138, CD56.

Морфометрию провели с помощью ImageJ (оценивались число клеток на мм², доля тромбированных сосудов, а также сосудисто-функциональные индексы Керногана и Вогенворта). Статистический анализ выполнили с использованием критерия Краскела — Уоллиса и коэффициент Спирмена.

Результаты. Исходя из известных данных о стадиях диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19, исследуемые случаи разделяли по длительности заболевания на группы: 1-я группа (1—10-й день, экссудативная фаза), 2-я группа (11—20-й день, ранняя пролиферативная фаза), 3-я группа (>20 дней, поздняя пролиферативная фаза) и группа контроля.

Увеличение длительности заболевания сопровождается усилением воспалительной инфильтрации лейкоцитами, где статистическая значимость различий между разными сроками болезни по выраженности инфильтрации характерна CD20⁺ В-лимфоцитам ($p=0,002$), CD138⁺ плазмочитам ($p=0,0001$), появляющимся на 2-й и 3-й декадах заболевания, увеличение числа которых коррелирует с увеличением длительности течения заболевания ($r>0,7$; $p<0,05$). Также определяется значимая положительная корреляционная связь между длительностью заболевания и выраженностью инфильтрации макрофагами ($r>0,7$; $p<0,05$).

В тканях легких доля тромбированных сосудов достигала 27,6%, из них в 87,2% случаев определялся тромбоз мелких артерий (диаметр просвета — 30—500 мкм), мелких вен (диаметр просвета — 40—500 мкм), а сосудисто-функциональные индексы Керногана и Вогенворта статистически значимо увеличены в мелких артериях и мелких венах 4-го порядка ($p=0,001$), мелких артериях ($p=0,001$) и мелких венах 5-го порядка ($p=0,014$) по сравнению с контрольной группой.

Вывод. Исходя из возрастающего с длительностью заболевания числа VEGFR⁺ и VEGF⁺ клеток в стромально-сосудистом компартменте респираторной части легкого, а также наличия положительных корреляционных связей между длительностью заболевания, выраженностью инфильтрации CD20⁺

В-лимфоцитами, CD138⁺ плазмócитами, CD163⁺ макрофагами, перечисленные клетки следует рассматривать в качестве ведущих участников сигнальной оси межклеточного взаимодействия VEGF-VEGFR — потенциального патогенетического механизма перестройки гистоархитектоники легкого при COVID-19, а диффузное вовлечение в патологический процесс кровеносных сосудов малого круга кровообращения с увеличенной толщиной стенки / уменьшенным просветом и выраженными гемокоагулопатическими нарушениями в них — в качестве одного из возможных источников индукции этого механизма.

ИММУНОФЕНОТИП M2-МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Е. Г. Чурина^{1, 2}, О. И. Уразова¹, Т. Е. Кононова¹, В. А. Серебрякова¹
Ю. В. Колобовникова¹, С. П. Чумакова¹**

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

Ключевые слова: макрофаги, туберкулез легких, врожденный иммунитет, скавенджер-рецепторы

Введение. Макрофаги — главные эффекторные клетки в защите организма от патогенов. Макрофаги универсальны и пластичны, способны к быстрой конверсии функционального фенотипа [1]. Наибольший интерес представляют скавенджер-рецепторы («мусорщики») M2-макрофагов, к которым относят маннозный рецептор CD206, скавенджер-рецептор типа А — SR-A (CD204), мембранный маркер CD163. На сегодня открытыми остаются вопросы, связанные с факторами, обеспечивающими пластичность и поляризацию макрофагов при туберкулезной инфекции, а механизмы врожденных иммунных реакций при туберкулезе требуют более подробного рассмотрения с помощью анализа рецепторного репертуара макрофагов.

Цель исследования — установить особенности иммунофенотипа M2-макрофагов *in vitro* у больных туберкулезом легких в зависимости от клинической формы заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 47 пациентов с туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии: 25 пациентов с инфильтративным туберкулезом легких и 22 пациента с диссеминированным туберкулезом легких. Моноциты культивировали в полной питательной среде X-VIVO 10, With

© Чурина Е. Г., Уразова О. И., Кононова Т. Е., Серебрякова В. А., Колобовникова Ю. В., Чумакова С. П., 2024

Gentamicin and Phenol Red («Lonza», Швейцария). Для дополнительной индукции клеток использовали интерферон (IFN) γ (100 нг/мл) — M1 активация и интерлейкин (IL) 4 (10 нг/мл; «PeproTech», США) — M2-активация. Для иммунофенотипирования макрофагов добавляли моноклональные антитела к CD163, CD204, CD206 («eBioscience», США). Измерение образцов клеточных суспензий проводили на проточном цитометре Beckman Coulter CytoFLEX («Beckman Coulter», США). Анализ полученных данных осуществляли при помощи программного приложения «CytExpert 2.0» («Beckman Coulter», США).

Результаты и обсуждение. Анализ экспрессии сквенджер-рецепторов на макрофагах показал значимое увеличение численности CD163, CD204 и CD206-позитивных клеток у больных туберкулезом легких независимо от клинической формы заболевания по сравнению с группой здоровых доноров. Особенности иммунофенотипа M2-макрофагов, установленные нами в ходе исследования, способствуют хроническому течению туберкулеза легких, диссеминации и персистенции инфекции [2].

Вывод. Исследование экспрессии маркеров CD163, CD204 и CD206 на макрофагах позволило установить, что при туберкулезе легких у больных как с инфильтративной, так и с диссеминированной формой заболевания реализуются механизмы, подавляющие активацию врожденного иммунитета, с поляризацией дифференцировки макрофагов в направлении M2-фенотипа, что является причиной формирования иммунодефицита, индуцированного возбудителем.

Список литературы

1. Wager CL, Arnett E, Schlesinger LS. Macrophage nuclear receptors: Emerging key players in infectious diseases. *PLoS Pathog.* 2019; 15(3):e1007585.
2. Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol Rev.* 2015;264(1):182—203.

**ИНТЕРЛЕЙКИН-4 — ОБЩЕЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ,
ДЕПРЕССИИ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Ю. В. Быков¹, А. Ю. Быкова¹, Р. А. Беккер²

¹ *Ставропольский государственный медицинский университет,
Ставрополь, Россия*

² *Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, Беэр-Шева, Израиль*

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, депрессия, когнитивные нарушения, интерлейкин-4, дупилумаб

Введение. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) участвует в регуляции активности воспалительных и противовоспалительных каскадов. Его роль в патогенезе эозинофильной формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) уже установлена. Это привело к внедрению антагониста рецепторов ИЛ-4 (дупилумаба) в практику лечения данной формы ХОБЛ [1].

Значение ИЛ-4 этим не исчерпывается. Он играет роль и в патогенезе депрессивных расстройств [2], и в развитии когнитивных нарушений (КН) [3].

Цель работы — представление клинического случая пожилой пациентки с коморбидностью эозинофильной формы ХОБЛ, терапевтически резистентной депрессии (ТРД) и возрастных когнитивных нарушений. В ее случае эффективным в отношении всех трех расстройств оказалось применение дупилумаба.

Материалы и методы. Наблюдалась 64-летняя женщина с 12-летним стажем страдания ХОБЛ и ТРД. В последние годы перед обращением за консультацией начала также предъявлять жалобы на ухудшение памяти и концентрации внимания.

© Быков Ю. В., Быкова А. Ю., Беккер Р. А., 2024

По линии пульмонолога получала ингаляционные формы длительно действующих β_2 -агонистов и глюкокортикоидов (комбинацию формотерол/будесонид), М-холиноблокаторов (ипратропия бромид), перорально — кетотифен 1 мг на ночь, монтелукаст 10 мг на ночь, теofilлин пролонг 150 мг утром, а при обострениях ХОБЛ — также преднизолон, антибиотики, кислородную поддержку.

По линии психиатра — осуществлено около 15 схем психофармакотерапии (ПФТ) без существенных улучшений в отношении депрессии и тревоги.

Результаты. Пациентка была направлена на дополнительные обследования, в том числе цитокинового профиля крови. Уровень ИЛ-4 в плазме крови женщины оказался резко повышенным (33,6 пг/мл, по данным лаборатории Sinevo, при норме до 10 пг/мл). После этого ей было рекомендовано обратиться за федеральной квотой на применение дупилумаба.

Через 6 недель от начала применения дупилумаба в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели пациентка сообщила о резком улучшении настроения и общего самочувствия, качества сна, снижении утомляемости и тревоги, улучшении концентрации внимания при чтении книг, уменьшении одышки при ходьбе. Все это было достигнуто без применения какой-либо ПФТ.

Вывод. Дупилумаб может быть эффективным и безопасным как в торможении прогрессирования эозинофильной формы ХОБЛ, так и в преодолении коморбидной ТРД и уменьшении выраженности КН.

Список литературы

1. Tan RS, Aung HW, Flynn C et al. Dupilumab in type 2 airway inflammation — a step forward in targeted therapy for COPD. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(2):404—406.
2. Lu L, Hu X, Jin X. IL-4 as a potential biomarker for differentiating major depressive disorder from bipolar depression. *Medicine.* 2023; 102(15):e33439.
3. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J Immunol.* 2012;189(9):4213—4219.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИЖИЗНЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ
МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК,
МЕЧЕННЫХ НАНОЧАСТИЦАМИ FE₂O₃,
В ТКАНЯХ И ОРГАНАХ РЕЦИПИЕНТА

*Н.И. Енукашвили^{1,2}, В.В. Багаева^{1,2}, Е.М. Приходько^{1,2}
О.В. Супильникова^{1,2}, И.Е. Коткас², А.Ю. Бородина³
К.Л. Крышень³, Д.А. Иволгин^{1,2}*

¹ Центр клеточных технологий «Покровский», Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет
им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ НПО «Дом Фармации», Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: биораспределение клеток, наночастицы, магнетит, магнитная резонансная томография

Введение. Один из ключевых вопросов — кинетика распределения клеток, вводимых в организм. Без подтверждения факта присутствия клеток в месте инъекции или в очаге заболевания наличие терапевтического эффекта клеточных препаратов не может считаться доказанным, поскольку их действие основано на паракринных механизмах. На сегодня не существует метода прижизненного мечения клеток для изучения кинетики клеточных продуктов в организме крупных животных и человека. Перспективным считается использование метода магнитной резонансной томографии (МРТ) для крупных скоплений клеток. Использование МРТ требует разработки метода прижизненного мечения клеток контрастирующими агентами.

Цель работы — разработка пригодного для проведения доклинических и клинических исследований метода исследования биораспределения клеточносодержащих препаратов после трансплантации.

© Енукашвили Н.И., Багаева В.В., Приходько Е.М., Супильникова О.В., Коткас И.Е., Бородина А.Ю., Крышень К.Л., Иволгин Д.А., 2024

Материалы и методы. Скорость агрегации и размер наночастиц оценивали методами динамического бокового светорассеивания, лазерной дифракции. В условиях *in vitro* был подобран протокол введения в клетки наночастиц оксида железа, полученных методом электрического взрыва в атмосфере воздуха. Внутриклеточные частицы железа анализировали с помощью просвечивающей электронной микроскопии и окрашивали берлинской лазурью. Иммунофенотип клеток исследовали методами проточной цитометрии. Прижизненную визуализацию после трансплантации проводили с использованием метода магнитной резонансной томографии и дополнительно подтверждали, окрашивая биоптаты по методу Перлса.

Результаты. Разработан метод включения в клетки открытых наночастиц оксида железа и последующей криоконсервации клеток. При этом клетки сохраняли свой набор поверхностных маркеров (иммунофенотип) и способность к дифференцировке. Доказана *in situ* и *in vivo* возможность визуализации меченых клеток на клинических томографах (1Т и 1,5Т) в течение 5 дней после введения клеток. Показана стабильность присутствия метки в течение 1 года после трансплантации в биоптатах ткани печени.

Вывод. Разработанный метод не нарушает свойств клеток и пригоден для оценки биораспределения введенных клеток методом магнитно-резонансной томографии.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ госрегистрации 122012100079-7).

**КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ
И РЕГЕНЕРАЦИИ В ТКАНЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА**

**Л. И. Бернарделли¹, В. В. Шишкина², А. М. Емелин³
Ф. А. Индейкин⁴, Р. В. Деев³**

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² НИИ экспериментальной биологии и медицины
Воронежского государственного медицинского университета
им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени академика А. П. Авцына Российского научного центра хирургии
имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

⁴ Национальный центр клинической морфологической диагностики,
Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: эффекторы повреждения, эффекторы регенерации, воспалительные заболевания кишечника

Введение. Целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта играет решающую роль в гомеостазе кишечника, зависящего от баланса между повреждением слизистой оболочки кишки (СОК) и регенерацией [1; 2]. Недостаточное и замедленное заживление СОК приводит к тяжелым патологиям [1—3], таким как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК)) [2; 3]. Процесс заживления контролируется сложными механизмами и иммунными клетками (макрофагами, гранулоцитами, лимфоцитами) [1; 2]. Дальнейшее изучение их взаимодействия поможет понять их вклад в регенерацию СОК и основать целевые терапевтические подходы.

© Бернарделли Л. И., Шишкина В. В., Емелин А. М., Индейкин Ф. А., Деев Р. В., 2024

Цель работы — охарактеризовать эффекторы клеточного повреждения и регенерации в тканях СОК при ВЗК.

Материалы и методы. Материалами послужили биоптаты СОК пациентов ($n=116$) с БК и ЯК в стадиях обострения и ремиссии, синдромом раздраженного кишечника (СРК). Средний возраст для женщин 47 ± 16 , для мужчин $42,4 \pm 15$. Биоптаты подвергли гистологической обработке, срезы окрасили гематоксилином и эозином. Подсчитали нейтрофилы, эозинофилы на 1 мм^2 (микроскоп Leica DM2000, $\times 400$). Иммуногистохимически определили макрофаги (CD163(MRQ-26)), Т-лимфоциты (CD3(MRQ-39)), В-лимфоциты (CD20(L26)), плазмочиты (CD138(B-A38)), тучные клетки (ТК) (CD117(104D2D1)) ($n=15$). Результаты морфометрии выражали в числе CD+ клеток на 1 мм^2 . Количественные показатели представлены Me (Q_1 ; Q_3), использовали критерии Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса, $p < 0,05$; критерий Спирмена, $p < 0,05$ (*) и $p < 0,01$ (**).

Результаты исследования. В подвздошной кишке число макрофагов было больше при обострении БК — 420 (360; 540) кл./мм² — по сравнению с обострением ЯК; в восходящей кишке: при ремиссии ЯК — 760 (570; 850) кл./мм² — по сравнению с обострением ЯК — 400 (320; 415) кл./мм²; число ТК преобладало при обострении ЯК — 400 (275; 400) кл./мм² — по сравнению с обострением БК, $p < 0,05$. В сигмовидной кишке: число нейтрофилов, Т-лимфоцитов, ТК было больше при обострении ЯК; макрофагов больше при обострении БК по сравнению с ремиссией. В прямой кишке: число нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, CD3+, CD138+, ТК было больше при обострении ЯК; число CD163+ больше при обострении БК по сравнению с СРК ($p < 0,05$). Корреляционный анализ: наибольшее число связей — при СРК (подвздошная, восходящая, прямая), БК в стадии обострения (подвздошная, восходящая), ЯК в стадии ремиссии (восходящая, сигмовидная, прямая). При ремиссии БК и обострении ЯК отмечали единичные связи. Корреляционная связь положительная между числом CD3+ и межэпителиальными лимфоцитами; Т- и В-лимфоцитами (*),

CD138+ и CD20+ ($r=0,78$; **); CD163+ и CD3+ клетками при БК в стадии ремиссии ($r=0,83$, **) и обострения ($r=0,37$, *), при ремиссии ЯК ($r=0,55$); и отрицательная при обострении ЯК в прямой кишке ($r=-0,72$, **).

Выводы. Эффекторы повреждения при БК: Т-, В-лимфоциты, плазмоциты, макрофаги, характерны подавление Т-лимфоцитов, стимуляция макрофагов в проксимальных отделах. При регенерации при БК отмечали меньшее число корреляционных связей. Эффекторы повреждения при ЯК те же, но ингибирование Т-лимфоцитов и макрофагов отмечали в дистальных отделах. При регенерации при ЯК характерна стимуляция Т-лимфоцитов в дистальных отделах кишки. Таким образом, заживление и воспаление СОК зависит от сложного взаимодействия между иммунными клетками.

Список литературы

1. Tavakoli P, Vollmer-Conna U, Hadzi-Pavlovic D et al. A Review of Inflammatory Bowel Disease: A Model of Microbial, Immune and Neuropsychological Integration. *Public Health Rev.* 2021;42:1603990.
2. Sommer K, Wiendl M, Müller TM et al. Intestinal mucosal wound healing and barrierintegrity in IBD-crosstalk and trafficking of cellular players. *Front Med.* 2021;8:643973.
3. Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:119—147.

КРИТЕРИИ АТИПИЧНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

М. В. Дворниченко, Д. В. Черняховская

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, ремоделирование, цитокины

Введение. Нарушение регуляции разрешения воспаления в системе многослойных взаимосвязей естественного молекулярно-клеточного комплекса соединительной ткани часто приводит к хронизации [1]. Структурно-функциональное изменение внеклеточного матрикса соединительной ткани, дисбаланс процессов самообновления при диспластическом фенотипе, особенно недифференцированные формы, можно рассматривать в качестве определяющего момента развития осложнений [2].

Цель работы — определение ассоциаций показателей самообновления соединительной ткани по показателям ремоделирования костной ткани и цитокинового профиля при диспластическом фенотипе.

Материалы и методы. Проведен скрининг периферической крови по показателям метаболизма костной ткани (активность общей фракции щелочной фосфатазы (ОЩФ) и ее костного изофермента (КЩФ), общей фракции и тартрат-резистентной изоформы кислой фосфатазы (ОКФ и ТРКФ), концентрация остеокальцина и продуктов деградации коллагена I типа — CrossLaps), кальций-фосфорного обмена (концентрация общего и ионизированного кальция (Ca), неорганического фосфора (P)), цитокинов (концентрация IL-1, 4, 6, 10,

INF- γ , TNF α). Показатели у обследуемых группировались по типу костного ремоделирования: физиологическому (здоровые дети и подростки, 139 человек), патологическому (дети и подростки с диагностированным сколиозом, 80 человек), учащиеся спортивных школ как модель физиологического/патологического ремоделирования костной ткани на фоне физической нагрузки (25 человек).

Результаты. Анализ дистантных маркеров выявил, что физиологическое ремоделирование костной ткани по мере взросления условно здоровых детей и подростков с 7 до 18 лет сопровождалось снижением интенсивности процессов формирования (снижение активности ОЩФ (с 266,0 до 161,6 Е/л, $p < 0,05$) и ее костной изоформы (с 196,0 до 102,5 Е/л, $p < 0,05$)) при увеличении концентрации INF- γ (с 0,15 до 1,55 пг/мл, $p < 0,05$) к 15—18-летнему возрасту. В корреляционной матрице из 17 корреляционных связей между показателями периферической крови только одна характеризовалась как сильная (ОЩФ-КЩФ, $r = 0,86$, $p < 0,01$) с возраст-зависимым увеличением количества как умеренных, так и сильных ассоциаций (в том числе 6 сопряженностей показателей цитокинового профиля). Патологическое ремоделирование (сколиоз), по данным дистантных маркеров периферической крови, сопряжено с дисбалансом формирования и резорбции, не соответствующим возрастным изменениям: повышенная активность факторов формирования — по показателям общего кальция и ОЩФ (121,8 нг/мл и 497,00 Е/л против 25,92 нг/мл и 266,00 Е/л контрольных данных, $p < 0,05$). В крови подростков-спортсменов с выраженными диспластическими признаками было обнаружено статистическое уменьшение значений молекулярных маркеров минерального обмена (ионизированный кальций) и костного ремоделирования (CrossLaps, сопряженного с понижением концентрации остеокальцина). Критическое число корреляционных связей при патологическом ремоделировании зарегистрировано в возрасте 11—14 лет с максимальными ассоциациями для цитокинов (10 из 12 сильных связей в матрице).

Вывод. Выявлена возрастная динамика количественных изменений в содержании дистантных маркеров ремоделирования костной ткани и системного воспаления. При диспластическом фенотипе дезорганизация молекулярно-клеточных операций проявляется в виде дисбаланса систем ремоделирования в возрастной группе 7—18 лет при наличии жесткого контроля цитокинов-модуляторов остеокластогенеза.

Список литературы

1. Baig MS, Barmpoutsi S, Bharti S et al. Adaptor molecules mediate negative regulation of macrophage inflammatory pathways: a closer look. *Front Immunol.* 2024;15:1355012. doi: 10.3389/fimmu.2024.1355012. PMID: 38482001; PMCID: PMC10933033.
2. Karsdal MA, Kraus VB, Shevell D et al. Profiling and targeting connective tissue remodeling in autoimmunity — A novel paradigm for diagnosing and treating chronic diseases. *Autoimmunity Reviews.* 2021; 20(1):102706. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102706>.

ЛИМФОТРОПНАЯ ПРОТИВООТЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

О. Ш. Эшонов¹, А. Р. Ярашев²

¹ Бухарский медицинский институт, Бухара, Узбекистан

² Бухарский филиал Республиканского научного центра
экстренной медицинской помощи, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: отек мозга, геморрагический инсульт, лимфотропная терапия

Введение. Инсульт является всемирной проблемой общественного здравоохранения, одной из основных причин приобретенной инвалидности во всем мире. Несмотря на то что геморрагический инсульт (ГИ) встречается реже ишемического инсульта практически в пять раз, он характеризуется более высоким уровнем инвалидности (около 75 % от числа заболевших), смертности (от 40 до 50 %). ГИ, как правило, поражает большой процент трудоспособного населения [1—3].

Цель работы — оценить эффективность лимфотропной противоотечной терапии при отеке мозга у больных с геморрагическим инсультом.

Материалы и методы. В исследование были включены 37 больных с ГИ (средний возраст составлял $58,2 \pm 2$ лет), находившихся на лечении в отделении нейрореанимации Бухарского филиала РНЦЭМП. Всем пациентам проводились стандартные методы диагностики (оценка неврологического статуса при совместном осмотре невропатолога и нейрохирурга, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), а также лабораторные исследования (лейкоформула, индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов — ИСНЛ)). Оценка

невростатуса проводилась по шкале ком Глазго (ШКГ), при котором средний балл при поступлении в стационар составлял $9,3 \pm 2,1$. На МСКТ у больных с геморрагическим инсультом полушарные гематомы составляли 29 (78,3%) случаев, стволые — 4 (10,8%), желудочковые 2 — (5,4%) и субарахноидальные — 2 (5,4%).

Больные с ГИ были разделены на две группы. Первая группа — основная, пациенты которой в комплексе интенсивной терапии получали лимфотропную противоотечную терапию (с одной стороны субмастоидально подкожно введен 2%-ный раствор лидокаина 1 мл, дексаметазона 4 мг, 10%-ный раствор глюкозы 3 мл в одном шприце (методика одобрена на заседании Комитета по этике МЗ РУз, протокол №7 от 09.11.2023 г.). Субмастоидальные лимфотропные инъекции проводились в течение 5 дней, наряду с консервативным лечением, включающее: антибактериальную, мембраностабилизирующую, гемореологическую, церебропротекторную и симптоматическую терапию.

Вторая группа — контрольная, пациенты которой получали стандартную интенсивную терапию. Исследование клинических и лабораторных показателей было проведено на трех этапах: первый этап — при поступлении, второй — 5-е сутки, третий — 10-е сутки проводимой интенсивной терапии.

Результаты. При анализе результатов пациентов основной группы с ГИ ($n=15$) были выявлены следующие данные. На первом этапе исследования уровень нарушения сознания составлял в среднем 9,1 балла по ШКГ. В анализах крови количество сегментоядерных нейтрофилов составляло 56%, лимфоцитов — 16%, показатель ИСНЛ был 3,5. На втором этапе исследования оценка уровня сознания составляла 10,2 балла по ШКГ. Сегментоядерные нейтрофилы — 60%, лимфоцитов — 22%, показатель ИСНЛ — 2,7. На третьем этапе исследования наблюдался заметный рост всех показателей. Отмечалось прояснение сознания до оглушения, средний балл которого составлял 13,1 балла. Показатели общего анализа крови составляли: сегментоядерные нейтрофилы — 62%, лимфоциты — 25%, ИСНЛ — 2,5.

Обработка полученных результатов контрольной группы пациентов с ГИ (n=22) показала следующие данные. На первом этапе исследования уровень нарушения сознания составлял в среднем 8,2 балла по ШКГ. В лабораторных исследованиях крови количество сегментоядерных нейтрофилов было 50%, лимфоцитов — 14%, показатель ИСНЛ — 3,6. На втором этапе исследования оценка уровня сознания составляла 10,1 балла по ШКГ. Сегментоядерные нейтрофилы — 54%, лимфоциты — 23%, показатель ИСНЛ — 2,3. На третьем этапе исследования уровень сознания по ШКГ был 11,3 балла. Показатели общего анализа крови составляли: сегментоядерные нейтрофилы — 58%, лимфоциты — 22%, ИСНЛ — 3,3.

Динамический нейровизуализационный контроль (МСКТ головного мозга) позволял получить информацию о состоянии кровоизлияния, зоне ушиба, а также перифокальной зоне. На основе полученных данных МСКТ-исследования было выявлено, что у всех больных обеих групп на первичном МСКТ были паренхиматозные нарушения, а также кровоизлияния в желудочки мозга. Кроме этого сглаженность борозд коры головного мозга, сужение базальной цистерны были признаками внутричерепной гипертензии с явлениями нарушения сознания. У больных основной группы на фоне проводимой лимфотропной противоотечной терапии на втором и третьем МСКТ о регрессе отека мозга свидетельствовали признаки улучшения архитектоники коры головного мозга, восстановления нормальных размеров базальных цистерн и желудочков мозга. Эти признаки соответствовали положительным неврологическим изменениям. У больных контрольной группы вышеуказанные изменения на МСКТ головного мозга проявились заметно медленнее по сравнению с основной группой.

Динамические изменения в неврологическом статусе и на компьютерной томографии в обеих группах соответствовали сдвигам лабораторных показателей, связанным с лейкоцитарной формулой. Быстрая положительная динамика наблюдалась в основной группе, которая получала лимфотропную противоотечную терапию.

Вывод. Лимфотропная противоотечная терапия повышает эффективность в комплексе интенсивного базисного лечения, предотвращает прогрессирование отека мозга у больных с ГИ. Нейромониторинг с помощью МСКТ и сопоставление клинических данных позволяют осуществлять динамический объективный контроль отека мозга.

Список литературы

1. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Яснецов В.В., Кулагин К.Н. Фармакотерапия отека головного мозга: современное состояние проблемы. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021;20(3):25—42.
2. Янькова Г.С., Богомякова О.Б. Лимфодренажная система головного мозга: возможности визуализации и современное состояние проблемы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(3):81—89. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89.
3. Gao Y, Liu K, Zhu J. The glymphatic system: a new therapeutic approach for neurological disorders. *Front. Mol. Neurologists*. 2023;16: 1138769. doi: 10.3389/fnmol.2023.1138769.

**МИКРОКАПСУЛА АЛЬГИНАТ-ПМЭТАХ-АЛЬГИНАТ
ДЛЯ ИММУНОИЗОЛЯЦИИ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА
ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

**П. С. Ермакова¹, Е. А. Васильчикова^{1, 2}, А. Ю. Богомолова¹
М. А. Батенькин³, Л. А. Луговая¹, Е. В. Загайнова⁴, А. В. Кашина¹**

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижегород, Россия

² Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского,
Нижегород, Россия

³ Институт металлорганической химии им. Г. А. Разуваева РАН,
Нижегород, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
им. академика Ю. М. Лопухина, Москва, Россия

Ключевые слова: сахарный диабет, микроинкапсуляции, микрокапсулы островки Лангерганса

Введение. Исследование нацелено на повышение эффективности трансплантации островков Лангерганса (ОЛ) с использованием новой технологии микроинкапсуляции. Микрокапсулы создают физический барьер, который защищает трансплантат от атак иммунной системы и обеспечивает ему необходимые питательные вещества. Тем не менее все еще существует ряд проблем. Эти проблемы включают фиброзирование капсул, гибель ОЛ из-за гипоксии или недостатка питательных веществ, а также потерю стабильности микрокапсулы. Таким образом, разработка и тестирование новых вариантов микрокапсул остаются важными задачами. В данной работе мы тестируем новую капсулу с уникальным сочетанием альгината и полимера (поли-[2-(метакрилоилокси)этил]триметиламмонийхлорида) (ПМЭТАХ).

© Ермакова П. С., Васильчикова Е. А., Богомолова А. Ю., Батенькин М. А., Луговая Л. А., Загайнова Е. В., Кашина А. В., 2024

Цель работы — изучение микрокапсул на основе «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» с островками Лангерганса, а также оценка возможности применения микрокапсул для защиты трансплантируемых клеток от иммунной системы и продления срока функционирования трансплантата.

Материалы и методы. Ультраструктура капсул была изучена с использованием электронной микроскопии. Для анализа их механической и термической стабильности проведены соответствующие тесты. Проницаемость капсул была оценена с использованием FITC-меченых лектинов (молекулярная масса 36—120 кДа). Жизнеспособность островков Лангерганса была исследована с помощью окрашивания Live/Dead, а их функциональная активность изучалась с применением ИФА-анализа на инсулин.

Проведен анализ функциональной активности капсул, исследования *in vivo* были выполнены на крысах с индуцированным стрептозотоциновым диабетом, оценивался уровень глюкозы в их крови. Инкапсулированные островки Лангерганса от кроликов были трансплантированы крысам с диабетом. ОЛ кроликов, инкапсулированные в капсулы, трансплантировали в сальник крыс на 3 месяца. В качестве контроля использовали крыс с диабетом без лечения. Также для сравнения срока функционирования ОЛ проводились как ксенотрансплантация свободных ОЛ кроликов крысам для усиления иммунологического ответа, так и аллотрансплантация ОЛ крыс крысам с целью уменьшения иммунологического ответа.

Результаты. Исследование подтвердило, что микрокапсулы имеют трехслойную структуру «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат». Они обладают необходимой избирательной проницаемостью: пропускают низкомолекулярные соединения (36 кДа), но не пропускают высокомолекулярные (120 кДа). Эти капсулы устойчивы к деформации под действием осмотического давления и демонстрируют стабильность при контакте с физиологическими средами. После инкапсуляции островков Лангерганса их жизнеспособность составляет $86,66 \pm 1,7\%$, а функ-

циональная активность, выраженная в синтезе инсулина, — $4,64 \pm 0,29$ мкЕд/мл. Трансплантация инкапсулированных островков снижает уровень глюкозы в крови у крыс с диабетом на 33 % по сравнению с нелечеными. Сравнение срока функционирования инкапсулированных ОЛ кролика в крысах (до 3 месяца) со свободными ОЛ кроликов (до 7 дней) показывает, что капсулы защищают от иммунной системы, а сравнение с группой близкородственной трансплантации (до 14 дней) показывает, что ОЛ лучше выживают в капсулах даже при отсутствии иммунной реакции. Капсулы биологически совместимы, не вызывают воспаления и фиброза. Они теряют целостность через месяц после трансплантации, но ОЛ сохраняют свою активность.

Вывод. Микрокапсулы защищают трансплантат от иммунной системы и продлевают срок функционирования ОЛ, но в дальнейшем они могут быть доработаны и стабилизированы для продления срока их целостности.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения РФ (государственное задание № 720000Ф.99.1.БН62АБ30000 по теме «Технология компенсации инсулинодефицита аутологичными островками Лангерганса у больных с новообразованиями поджелудочной железы после радикального хирургического лечения»).

МОДЕЛЬ БРОНХО-АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ОРГАНОИДОВ НА ОСНОВЕ LGR5+ МЕЗЕНХИМНЫХ КЛЕТОК ЛЕГКИХ МЫШИ

*И. А. Говорова, О. И. Сутягина, Ю. А. Новикова
С. Ю. Никиточкина, Е. А. Воротеляк*

Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, Москва, Россия

Ключевые слова: органоиды, LGR5+ мезенхима, легкие

Введение. Для изучения процессов морфогенеза, поддержания гомеостаза и регенерации клеток легких актуальным инструментом являются органоиды — клеточные структуры, моделирующие структуру и особенности органа на более высоком уровне сложности и гетерогенности тканей по сравнению с традиционными двумерными моделями клеток. Органоиды, формирующиеся на основании клеток легких, являются компартмент-специфичными. Важная методологическая задача — разработка способа селективного получения органоидов определенного типа. Кроме того, открытым остается вопрос функционирования мезенхимных клеток, поддерживающих процессы самообновления альвеолярного эпителия. Согласно литературе [1; 2], важным компонентом альвеолярной ниши выступают LGR5+-мезенхимные клетки, называемые нишевыми мезенхимными клетками, однако их роль в органогенезе и регенерации легких недостаточно изучена.

Цель работы — разработка и верификация модели бронхо-альвеолярных органоидов, отображающей нативную функциональную структуру дыхательных путей.

Материалы и методы. Клетки выделяли из легких половозрелых мышей P30 линии C57Bl/6. Легкие перфузировали и интратрахеально заполняли диспазой (50U/ml), затем инкубировали с коллагеназой IV типа (1000 U/ml).

© Говорова И. А., Сутягина О. И., Новикова Ю. А., Никиточкина С. Ю., Воротеляк Е. А., 2024

Из полученной клеточной суспензии путем магнитного сортирования удаляли лейкоциты (CD45+) и эндотелий (CD31+). Полученную CD45-CD31-фракцию окрашивали антителами против EpCAM, SCA1, LGR5, CD140a. Клетки мезенхимы CD140a+LGR5+ и эпителия EpCAM+SCA1+ выделяли методом флуоресцентно-активируемого клеточного сортирования. Полученные клетки мезенхимы и эпителия сочетали в соотношении 9 : 1, ресуспендировали с матригелем без факторов роста в соотношении 1 : 1, вносили во вставки Transwell и культивировали в течение 14 сут.

Результаты. ПЦР-анализ полученных органоидов выявил экспрессию как альвеолярных (Sftpb, Sftpс, Hoxp, Ager), так и бронхиолярных (Scgb1a1, Scgb3a2, FoxJ1, Tuba1a) эпителиальных маркеров. Иммунофлуоресцентное окрашивание также выявило как маркеры альвеолоцитов — аквапорин 5, AQP5 и сурфактант C, SFTPC, так и маркер бронхиолярного эпителиа — клеточный белок Клара CC10. Таким образом, при сочетании бронхо-альвеолярного стволового эпителиа с LGR5+-фибробластами имели место альвеолярная и бронхиолярная дифференцировка изначально «нейтральных» прогениторов.

Вывод. Сформировавшиеся органоиды классифицированы как бронхо-альвеолярные, выявлено, что нишевые CD140a+LGR5+-фибробласты играют важную роль в поддержании дифференцировки как альвеолярного, так и бронхиолярного эпителиа легких.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 21-74-30015 <https://www.rscf.ru/project/21-74-30015/>).

Список литературы

1. Lee J-H, Tammela T, Hofree M et al. Anatomically and Functionally Distinct Lung Mesenchymal Populations Marked by Lgr5 and Lgr6. *Cell*. 2013;170(6):1149—1163.e12.
2. Riccetti M, Gokey JJ, Aronow B, Perl A-KT. The elephant in the lung: Integrating lineage-tracing, molecular markers, and single cell sequencing data to identify distinct fibroblast populations during lung development and regeneration. *Matrix Biology*. 2020;91—92:51—74.

ОГРАНИЧЕННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЭКВИВАЛЕНТА КОЖИ НА МОДЕЛИ
КРУПНОГО ЛАБОРАТОРНОГО ЖИВОТНОГО (СВИНЬЯ)

**М. Н. Егорихина, Л. Б. Тимофеева, Ю. П. Рубцова, Д. Д. Линькова
И. Н. Чарыкова, Е. А. Фарафонтова, М. Г. Рябков
П. В. Перетягин, Д. Я. Алейник**

*Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижний Новгород, Россия*

Ключевые слова: эквивалент кожи, скаффолд, мезенхимальные стволовые клетки, фибриноген, регенерация

Введение. Восстановление дефектов кожного покрова различной этиологии остается актуальной проблемой во всем мире. Прежде всего это относится к лечению длительно не заживающих ран и обширных ожогов, являющихся одной из сложнейших и социально значимых проблем хирургии. Неоспоримым трендом последнего десятилетия стало применение технологий регенеративной медицины, в частности эквивалентов кожи (ЭК), основанных на использовании тканеинженерных конструкций, в состав которых входят скаффолд-носитель и клетки.

Цель работы — оценка эффективности восстановления кожи после аппликации ЭК в модельном эксперименте на полнослойной скальпированной ране у свиней.

Материалы и методы. Разработан эквивалент кожи — ЭК (Пат. № 2653434) — тканеинженерный конструкт на основе оригинального гидрогелевого биополимерного скаффолда-носителя с инкапсулированными мезенхимальными стволовыми

© Егорихина М. Н., Тимофеева Л. Б., Рубцова Ю. П., Линькова Д. Д., Чарыкова И. Н., Фарафонтова Е. А., Рябков М. Г., Перетягин П. В., Алейник Д. Я., 2024

клетками жировой ткани (МСК-ЖТ). В соответствии со стратегией «гомологичный препарат» проведены исследования на животной модели с использованием модельного ЭК (в мЭК — аллогенные компоненты человека замещены на компоненты свиньи). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ (протокол № 5 от 10 марта 2021 г.).

В качестве экспериментальных животных использовали свиней гибридной породы — помесь вьетнамской вислобрюхой и визенау. Животным вдоль позвоночника с обеих сторон формировали 6 полнослойных скальпированных ран ($d=3\text{см}$): 2 раны — контрольные (закрываются защитными повязками), 2 раны — имплантация в область дефекта мЭК, 2 раны — имплантация в область дефекта модельного бесклеточного скаффолда-носителя.

Материал для гистологического исследования забирали на 7-е и 42-е сутки от начала эксперимента. После эвтаназии животного вырезали область экспериментальной раны с прилегающими тканями. Образцы подвергались стандартной гистологической обработке с последующей окраской гематоксилин-эозином и анилиновым синим по Массону. Препараты изучались при помощи микроскопа NikonEclipse 80i.

Результаты. Показано, что на 7-е сутки эксперимента в обоих видах опытных ран процесс заживления идет более интенсивно, чем в контрольных. Созревание грануляционной ткани в ране с бесклеточным скаффолдом протекает быстрее, чем с мЭК.

На 42-е сутки в контрольных ранах область раневого дефекта была заполнена соединительной тканью, состоящей из толстых, плотно упакованных пучков коллагеновых волокон, расположенных параллельно поверхности кожи. Процесс реорганизации грануляционной ткани наблюдался только на границе с окружающей дермой, где содержался узкий слой фибробластов, активно синтезирующих компоненты матрикса.

В опытных ранах с бесклеточным скаффолдом-носителем интенсивно протекал процесс синтеза коллагена. Так, во всей

области раны присутствовали крупные фибробласты со светлыми округлыми ядрами и обильной цитоплазмой, коллагеновые волокна находились на стадии формирования. Процесс реорганизации грануляционной ткани обнаруживался на границе с окружающей дермой, как и в контрольной группе.

В раневых дефектах с имплантированным мЭК процесс ремоделирования грануляционной ткани затрагивал всю область раны. Созревающие коллагеновые волокна наблюдались по всей толщине регенерата, при этом они образовывали разнонаправленные пучки, что соответствует гистологическому строению дермы кожи в норме. В целом активность фибробластов снижалась, однако сохранялись небольшие участки с признаками активного коллагеногенеза.

Вывод. Таким образом, показано, что покрытие раны скаффолдом и ЭК ускоряет процесс созревания соединительной ткани в области раны. В то же время отмечено, что ремоделирование соединительной ткани регенерата при применении ЭК происходит быстрее, чем при использовании скаффолда.

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЕЙШИХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Н. Х. Ортикова, М. Маматкулова

*Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан*

Ключевые слова: ортопедия, компьютерные технологии, мотивация

Введение. Цифровые возможности на этапах диагностики и планирования лечения не является новшеством, а скорее рассматривается как уже достаточно аргументированный подход к реабилитации стоматологических пациентов [1]. Цифрование стоматологических записей, компьютерные методы визуализации и виртуальное планирование лечения популяризовали клиническую практику [2; 3]. Программное обеспечение позволяет с высокой точностью создавать персонифицированные ортопедические конструкции, что способствует получению оптимальных функциональных показателей, улучшающих конечный итог результатов эстетических реставраций [4; 5].

Цель работы — повышение эффективности ортопедической реабилитации путем разработки цифрового протокола комплексного стоматологического лечения с применением новейших высокоточных компьютерных технологий.

Материалы и методы. В результате проведенного анализа современных цифровых технологий, используемых на этапах комплексного планирования стоматологического лечения, была предложена следующая методология создания комплекса цифрового планирования.

1. Порядок планирования этапа санации рта.

2. Методика 3D-виртуального планирования (макетирования) зубов в эстетически значимой зоне.

3. Процесс компьютерного изготовления протезов-прототипов согласно 3D-виртуальному функционально-эстетическому макету.

При планировании этапа санации рта в рамках комплексного лечения стоматологического пациента первоочередным является последовательное выполнение в полном объеме стоматологических диагностических мероприятий, в том числе с использованием современных цифровых методик.

С целью мотивации к последующему комплексному лечению и для ознакомления пациента в доступной форме с клинической картиной в комплекс цифрового планирования стоматологического лечения включали дополнительно этап 3D-визуализации.

Для сканирования зубных рядов использовали внутриротовые сканеры AadvA (GC, Бельгия) и 3Shape Trios (3Shape, Дания). Получали виртуальные оттиски верхнего и нижнего зубных рядов, а также регистрировали смыкание зубных рядов в привычной окклюзии пациента. Полученные трехмерные данные о стоматологическом статусе пациента позволяют перейти к созданию 3D-сцены, являющейся основополагающим этапом комплексного цифрового планирования стоматологического лечения [5].

Завершающим этапом предложенного протокола комплексного цифрового планирования стоматологического лечения пациентов является изготовление протезов-прототипов будущих функционально-эстетических реставраций.

Результаты. В результате изучения функциональных возможностей ранее перечисленных цифровых диагностических и лечебных технологий был предложен следующий комплекс цифрового планирования стоматологического лечения.

1. Планирование этапа санации рта: привлечение в качестве инструмента интерпретации данных компьютерной томографии программы на основе искусственного интеллекта.

2. 3D-виртуальное планирование (макетирование) зубов в эстетически значимой зоне: компьютерная томография головы пациента с визуализацией анатомических элементов височно-нижнечелюстного сустава; сканирование зубных рядов с применением сканера, обладающего функцией определения цвета зубов и скрытых кариозных полостей; сканирование лица мобильным тактильным компьютерным устройством, планирование ортопедического лечения с возможной интеграцией алгоритма коррекции окклюзионной поверхности методом математического моделирования при необходимости.

3. Компьютерное изготовление протезов-прототипов согласно 3D-виртуальному функционально-эстетическому макету: изготовление функционально-эстетических прототипов зубных протезов аддитивным методом 3D-печати.

Вывод. Таким образом, для повышения эффективности работы стоматологической клиники целесообразно рекомендовать использование разработанного комплекса цифрового планирования стоматологического лечения пациента, который позволяет без использования инвазивных методов стоматологического вмешательства предоставить пациенту визуализацию изображения ожидаемых результатов реабилитации, что повышает мотивацию пациентов к оптимальному объему стоматологических диагностических и лечебных процедур, улучшает клинический эффект лечения благодаря точности совпадения виртуального образа улыбки с результатами реального прототипирования при использовании CAD/CAM-технологий.

Список литературы

1. Алехайдеб А., Линь Вей-Шао, Левон Д. А. Точность методов цифрового сканирования дубликатов полных зубных протезов. *Журнал ортопедической стоматологии*. 2023.

2. Оста Нада Эль, Шринивасан М. Прилегание и удержание базисов полных зубных протезов: Часть II — традиционные слепки и цифровые снимки: клиническое контролируемое перекрестное исследование. *Журнал ортопедической стоматологии*. 2022.

3. Гудакр Ч.Дж., Гарбача А., Даэр Т. Полные зубные протезы, изготовленные с помощью CAD/CAM: концепции и клинические методы получения необходимых морфологических данных. *Журнал ортопедической стоматологии*. 2012;107(1):34—46.

4. Apresyan SV, Stepanov AG, Vardanyan BA. Digital protocol for comprehensive planning of dental treatment. *Clinical case analysis. Stomatology*. 2021;100(3):65—71.

5. Апресян С. В., Лебедеко И. Ю. Цифровое планирование улыбки. Сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета. Н. Новгород, 2018. Вып. 1.

ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГИСТОГЕНЕЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕН-АКТИВИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА

**Е. В. Пресняков^{1, 3, 4}, Х. Р. Курбонов², Ф. С. Орипов²
А. М. Емелин⁴, И. Я. Бозо^{1, 3}, Р. В. Деев^{3, 4}**

¹ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского,
Москва, Россия

² Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан

³ ООО «Гистографт», Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени академика А. П. Авцына Российского научного центра хирургии
имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

Ключевые слова: регенерация, остеогенез, октакальциевый фосфат, ген-активированный материал

Введение. Использование ген-активированных остеопластических материалов является современным подходом к индукции репаративного остеогенеза. Первым изделием этого класса стал «Гистографт», состоящий из гранул на основе октакальциевого фосфата с нанесенными на их поверхность молекулами плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста.

Цель исследования — выявление и описание работы базисных многоклеточных единиц в костной ране у человека при имплантации ген-активированного костнопластического изделия из октакальциевого фосфата в сравнении с материалом на основе ксеногенного костного матрикса.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 30 биоптатах костного регенерата, полученных в результате двухэтапной дентальной имплантации у пациентов через 6 ме-

© Пресняков Е. В., Курбонов Х. Р., Орипов Ф. С., Емелин А. М., Бозо И. Я., Деев Р. В., 2024

сяцев после костнопластической операции материалами на основе ксеногенного матрикса («Bio-Oss», Швейцария, n=15) и синтетического ген-активированного материала («Гистографт», Россия, n=15). Результаты оценивали посредством компьютерной микромографии, гистологического и иммуногистохимического исследований, а также гистоморфометрии.

Результаты. Во всех случаях на гистологических препаратах не было выявлено воспалительной инфильтрации, что подтвердило биосовместимость как ксеногенного костного матрикса, так и ген-активированного остеопластического материала «Гистографт».

По результатам лучевого и гистологического исследований при использовании обоих материалов был сформирован плотный костный регенерат, представленный костной тканью смешанного строения.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к СА2 на поверхности микрогранул как «Гистографта», так и ксеногенного трансплантата были выявлены резорбирующие материал клетки, напоминающие по своему строению остеокласты.

В ходе гистоморфометрического анализа было выявлено, что доля вновь образованной ретикулофиброзной костной ткани в группе с использованием ген-активированного остеопластического материала составила 10,86%, что статистически значимо больше ($p=0,039$), чем в группе с применением ксеногенного матрикса — 4,32%.

Вывод. Таким образом, и материал «Bio-Oss», и изделие «Гистографт» обеспечили формирование плотного костного регенерата, что обусловлено свойством остеоиндукции. Вместе с тем ген-активированный материал «Гистографт», вероятно, за счет свойства остеоиндукции обеспечил формирование наибольшего объема костной ткани, что подтверждает его эффективность в качестве оптимального остеопластического трансплантата.

Работа выполнена за личные средства исследователей.

Список литературы

1. Гололобов В.Г., Деев Р.В. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон. *Морфология*. 2003;123(1): 9—19. EDN: WJKHPL.
2. Classification and the Main Features. *BioMed Research International*. 2015;2015:365050. EDN: VEQAAD. doi: 10.23868/201707028.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА
У МЫШЕЙ С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ**

М. В. Силина, Д. Ш. Джалилова, О. В. Макарова

*Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени академика А. П. Авцына Российского научного центра хирургии
имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия*

Ключевые слова: колит-ассоциированный колоректальный рак, устойчивость к гипоксии

Введение. Колит-ассоциированный колоректальный рак (КРР) развивается на фоне хронического воспаления. Ключевую роль при этом играет NF-κB и связанные с ним сигнальные пути, в том числе активация транскрипционных факторов семейства NIF, регулирующих ответ на недостаток кислорода [1]. Ранее нами показано, что мыши с низкой устойчивостью (НУ) к гипоксии имеют более тяжелое течение и остро, и хронического язвенного колита, индуцированного декстран-сульфатом натрия (ДСН), по сравнению с высокоустойчивыми (ВУ) [2; 3]. Возможно, исходная устойчивость к недостатку кислорода может влиять на развитие и скорость прогрессии КРР.

Цель работы — изучить особенности течения экспериментального колит-ассоциированного колоректального рака у животных с разной устойчивостью к гипоксии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах мышей линии C57/Bl6 (возраст 1,5—2 мес., вес 20—22 г, n=50). Устойчивость к гипоксии определяли однократно в барокамере путем создания в ней условий, эквивалентных

критической «высоте» 10 000 м, по «времени жизни» (ВЖ) до принятия бокового положения. Далее мыши были разделены на ВУ (ВЖ > 10 мин, n = 13) и НУ (ВЖ < 3 мин, n = 11). Через месяц животным опытных групп (n_{ВУ} = 8, n_{НУ} = 6) однократно внутрибрюшинно вводили азоксиметан (10 мг/кг), после чего они потребляли 3 цикла ДСН и воды, далее — только воду [4]. Мышам контрольных групп (n_{ВУК} = 5, n_{НУК} = 5) внутрибрюшинно вводили физиологический раствор, после чего они потребляли только воду. На 141-е сутки животных выводили из эксперимента. Для морфологического исследования у животных забирали ободочную кишку, а для определения уровней экспрессии генов *Hif1a*, *Epas1*, *Hif3a*, *Vegf*, *Nfkb*, *Il1b*, *Il6*, *Tnfa*, *Il10* методом ПЦР-РВ — фрагменты опухолей.

Результаты. При микроскопическом исследовании в дистальном отделе ободочной кишки опухоли были выявлены у 62,5% ВУ (преимущественно железистая интраэпителиальная неоплазия) и у 83,8% НУ (аденокарциномы) к гипоксии мышцей. Частота развития и площади опухолей были выше у НУ-мышей. Также у НУ-животных, по сравнению с ВУ, были отмечены более высокие уровни экспрессии *Hif3a*, *Vegf*, *Tnfa*, *Il10* и *Tgfb* в тканях опухоли.

Вывод. Процесс развития экспериментального колит-ассоциированного колоректального рака у НУ к гипоксии особей по сравнению с ВУ характеризуется более быстрыми темпами, а также высокой экспрессией мРНК *Hif3a*, *Vegf*, *Tnfa*, *Il10* и *Tgfb* в опухолях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 23-25-00294).

Список литературы

1. Dvornikova KA, Platonova ON, Bystrova EY et al. Hypoxia and intestinal inflammation: common molecular mechanisms and signaling pathways. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2425. doi: 10.3390/ijms24032425.

2. Dzhililova DSh, Poliakova M, Diatroptov ME et al. Morphological changes in the colon and composition of peripheral blood lymphocytes in acute colitis in mice with different resistance to hypoxia. *MolMed*. 2028; 16(6):46—50. doi: 10.29296/24999490-2018-06-08.

3. Dzhililova DSh, Zolotova NA, Polyakova MA et al. Morphological features of the inflammatory process and subpopulation pattern of peripheral blood lymphocytes during chronic colitis in mice exhibiting different responses to hypoxia. *CEM*. 2018;28:13—20. doi: 10.31088/2226-5988-2018-28-4-13-20.

4. Tanimura Y, Fukui T, Horitani S et al. Long-term model of colitis-associated colorectal cancer suggests tumor spread mechanism and nature of cancer stem cells. *Oncol Lett*. 2021;21(1):7. doi: 10.3892/ol.2020.12268.

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРАМИДНОГО ПРОФИЛЯ ЖИРОВЫХ ДЕПО СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОЛОМ И ВОЗРАСТОМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е. В. Белик, Ю. А. Дылева, Е. Г. Учасова, О. В. Груздева

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия*

Ключевые слова: ИМТ, IL-6, TNF α , СД 2-го типа, коронарное шунтирование

Введение. Пол и возраст входят в большинство шкал оценки кардиоваскулярного риска, используемых в клинической практике. Известно, что мужчины до определенного возраста более предрасположены к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем женщины. Возраст является мощным фактором для прогнозирования риска в целом, начало лечения может быть ограничено у лиц молодого и среднего возраста. Пожилые пациенты, напротив, могут иметь относительно низкий риск ССЗ. Для раннего выявления пациентов высокого риска и своевременной профилактики изучена взаимосвязь уровней церамидов с полом и возрастом у пациентов с ССЗ.

Цель — изучить взаимосвязь церамидного профиля подкожной, эпикардальной, периваскулярной жировой ткани пациентов с ССЗ с полом и возрастом.

Материалы и методы. Спектр церамидов (Cer) в подкожной, эпикардальной, периваскулярной жировой ткани (ЖТ) (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ соответственно) пациентов с ССЗ (30 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 30 пациентов с дегенеративными неревматическими приобретенными

пороками сердца (ППС)) определен с использованием хромото-масс-спектрометрического комплекса высокого разрешения (жидкостной хроматограф серии Agilent 1200 («Agilent Technologies», Германия) с масс-спектрометрическим детектором «maXis impact» (Bruker, Германия)). Биоптаты ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ получены во время оперативного вмешательства. Статистический анализ результатов проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

Результаты. Выявлено повышение уровней церамидов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами — Cer d18:1/16:0 в ПВЖТ мужчин и Cer d18:1/18:0 в ЭЖТ и ПВЖТ женщин. Пациенты 50—59 лет характеризовались высокими уровнями Cer d18:1/18:0, 20:0 на фоне низких концентраций Cer d18:1/22:0, 26:0. У лиц более молодого возраста ЖТ подкожной и эпикардиальной локализации была менее метаболически активна — наблюдались самые низкие уровни большинства изучаемых Cer. ЭЖТ лиц старше 60 лет характеризовалась увеличением содержания длинно- и очень длинноцепочечных Cer d18:1/22:0, 22:5, 23:0, 24:1 относительно лиц 50—59 лет. Церамиды, в состав которых входит остаток жирных кислот (ЖК) C16:0, C18:0, C20:0, C24:1 с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами, положительно коррелировали с возрастом, тогда как церамиды с остатками длинно- и очень длинноцепочечных ЖК (Cer d18:1/22:0, Cer d18:1/24:0, Cer d18:1/26:0), обладающих кардиопротективными свойствами, отрицательно коррелировали с возрастом.

Вывод. Выявлены особенности содержания Cer в ЖТ в зависимости от пола и возраста пациентов с ССЗ. Полученные результаты свидетельствуют о модуляции синтеза церамидов факторами риска и накоплении церамидов преимущественно в ЖТ эпикардиальной и периваскулярной локализации при ССЗ. Принимая во внимание широкий спектр метаболических эффектов, можно утверждать, что использование церамидов в качестве биомаркеров и мишеней персонализированной тера-

пии является перспективным для выявления лиц высокого риска и улучшения лечебно-диагностических стратегий при ССЗ.

Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда №22-15-20007 «Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клинико-патогенетическое значение и терапевтический потенциал» (<https://rscf.ru/project/22-15-20007/>) и на средства Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГОЗАХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА

С. С. Отекеева¹, Г. К. Жиемуратова²

¹ Медицинский институт Каракалпакстана, Нукус, Узбекистан

² Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека АН Уз,
Нукус, Узбекистан

Ключевые слова: физическое развитие, антропометрия, дети, хронический аденоидит, респираторные аллергии

Введение. Физическое развитие связано с состоянием сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, опорно-двигательной и других систем [2; 4]. К негативным факторам, влияющим на физическое развитие детей и подростков, относятся очаги хронической инфекции, прежде всего в носоглотке [3; 6]. Максимальный уровень распространенности ЛОР-заболеваний встречается у детей ясельного и дошкольного возраста, у которых патология глоточной миндалины (аденоиды, хронический аденоидит) составляет 51,8% в структуре заболеваний [1; 5; 8]. Изучение роли аллергии в возникновении и течении хронического аденоидита у детей приобрело в последние годы особую актуальность. Научный интерес представляет исследование физического развития детей при хронической патологии носоглотки [7].

Цель исследования — изучить особенности физического развития у детей дошкольного и младшего школьного возраста с аллергическим ринитом на фоне хронического аденоидита.

Материалы и методы. Обследовано 383 ребенка с различными формами аллергического ринита (АР) на фоне хронического аденоидита в возрасте от 3 до 10 лет. Группу кон-

троля составили 26 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с детьми основной группы. Исследование проводилось на базе поликлинических отделений №2 и 3 г. Нукуса.

Комплекс клинического обследования был проведен с помощью анализа медицинской документации («История развития ребенка» — форма №112/у, «Медицинская карта ребенка для образовательных учреждений» — форма №026/у), объективного осмотра с оценкой физического развития по стандартам роста Всемирной организации здравоохранения (2006) с использованием программы WHO AnthroPlus (2009).

Результаты. У 123 детей (32%) с хроническим назофарингитом частота ОРЗ составила 6—7 раз в год, у 260 детей (68%) — 8—12.

У 60,6% детей выявлена гиперплазия лимфоидной ткани в носоглотке (аденоиды I—III степени). При клинико-аллергологическом обследовании проявления аллергических реакций дыхательных путей выявлены у 25,2% детей (каждый 4-й ребенок). Именно у этих детей изучались особенности течения аденоидита на фоне АР, проводились лечебные мероприятия.

Анализ частоты аллергических заболеваний (АР, бронхиальная астма (БА) и аллергического дерматита (АД)) и значительной гипертрофии аденоидных вегетаций показал, что рост частоты развития аденоидов с возрастом совпадает с ростом случаев респираторной аллергии и наоборот.

Наиболее часто отклонения по физическим параметрам встречались у детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов. Сравнительная оценка масса-ростовых показателей: в контрольной группе преобладали дети с нормальным физическим развитием (78,5%); у детей основной группы этот показатель достоверно снижался, составляя 65,2% ($P < 0,001$). У детей контрольной группы дефицит массы тела выявлялся в 9,3% случаев, достоверно чаще у девочек ($p < 0,05$). У детей основной группы дефицит массы тела определяли в 11,5% случаев независимо от пола ребенка, что достоверно превышает значения показателей контрольной группы ($P < 0,001$). Сле-

дует отметить, что дефицит массы тела 1-й степени наиболее часто регистрировался у дошкольников с хроническими заболеваниями, 2-й степени — у дошкольников с гипертрофическими изменениями миндалин и аденоидов.

Вывод. Таким образом, проведенный анализ параметров физического развития обследованных дошкольников показал, что у 39,2% детей с заболеваниями миндалин и аденоидов наблюдаются отклонения развития, степень выраженности которых зависит от характера патологии. Дети с хроническими заболеваниями миндалин и аденоидов достоверно чаще имеют низкие значения роста и массы тела. Данный факт может свидетельствовать о том, что интенсивное физическое развитие, особенно ускорение роста у детей дошкольного возраста, сопровождается определенной активацией роста и созревания лимфоэпителиальной ткани. Результаты обследования свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к оценке физического развития у детей с патологией миндалин и аденоидов в зависимости от формы поражения ротоносоглотки.

Список литературы

1. Гарашенко Т. И., Зеленкова И. В., Алферова М. В. Иммуномодуляторы типического применения в профилактике и лечении хронического аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2011; 2:62—65.

2. Калинин Д. В., Быкова В. П. Гистоархитектоника глоточной миндалины в возрастном аспекте. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование. *Архив патологии*. 2011;1:14—18.

3. Просекова Е. В., Нетесова С. Ю., Забелина Н. Р., Сабыныч В. А. Структура цитокинового профиля назального секрета при аллергическом рините у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;1:38—41.

4. Омарова М. Н., Оракбай Л. Ж., Жаркинов Е. Ж. и др. Физическое развитие детей как ведущий критерий комплексной оценки состояния здоровья (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;12(4):645—649.

5. Трунцова Е. С., Сагитова Г. Р., Брысина Н. Р., Абросимова И. В. Некоторые аспекты физического развития детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой. *Universum: медицина и фармакология*. 2016;8(30):1.

6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. URL: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf (дата обращения: 20.04.2024).

7. Hammad H, Plantinga M, Deswarte K et al. Inflammatory dendritic cells — not basophils — are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *The Journal of Experimental Medicine*. 2010;207:2097—2111.

8. Bulek K, Swaidani S, Aronica M, Li X. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. *Immunology & Cell Biology*. 2010; 88:257—268.

ОСТЕОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ, У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Е. Г. Учасова, Ю. А. Дылева, Т. А. Слесарева, Е. В. Белик
А. В. Понасенко, Е. А. Великанова, В. Г. Матвеева, О. В. Груздева**

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия*

Введение. В настоящее время роль мезенхимальных стволовых клеток (МСК) жировой ткани (ЖТ) в формировании кальцификации сосуда мало изучена, однако это направление может быть очень перспективным с фундаментальной и клинической точки зрения, так как МСК могут быть одними из ключевых участников развития патологической кальцификации, а также выступать в качестве терапевтической мишени по средствам регуляции остеобластного потенциала.

Цель — провести количественный анализ маркеров остеогенной дифференцировки МСК с использованием иммунофлуоресцентного окрашивания в культуре клеток, выделенных из эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В исследование были включены 5 пациентов с ИБС, подписавших добровольное информированное согласие на участие в эксперименте. МСК из биоптатов эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) были получены от пациентов во время аортокоронарного шунтирования. Для эксперимента использовали клетки 3-го пассажа. Для запуска остеогенной дифференцировки клеток добавляли среду MesenCult™ Osteogenic Differentiation Kit (Human, STEMCELL Technologies, Канада). Анализ интенсивности флуоресценции проводи-

© Учасова Е. Г., Дылева Ю. А., Слесарева Т. А., Белик Е. В., Понасенко А. В., Великанова Е. А., Матвеева В. Г., Груздева О. В., 2024

ли с использованием программного обеспечения ImageJ. Были проанализированы 10 полей зрения из каждого образца. Различия между контрольной и экспериментальной группами оценивались путем попарного сравнения с использованием метода Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На основе результатов окраски специфическими антителами был проведен анализ влияния направленной остеогенной дифференцировки на культуру МСК ЭЖТ. Показано, что в культуре МСК ЭЖТ, полученной на 15-е сутки после инкубации с остеобластной средой, по сравнению с контрольными МСК наблюдалось значимое ($p < 0,05$) увеличение большинства изученных маркеров. Так, ключевой регулятор и маркер остеогенной дифференцировки RUNX2 был в 1,6 раза выше в индуцированных остеогенной средой МСК, чем в интактных (контрольных) культурах клеток. Другой маркер ранней остеогенной дифференцировки OPN также был повышен на 1,6 раза в дифференцированных МСК. Стоит отметить, что методом иммунофлуоресцентной окраски нами не было выявлено различий в экспрессии Osterix и OCN между культурами дифференцированных и недифференцированных клеток.

Вывод. В культуре МСК, выделенных из ЭЖТ у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся направленной остеогенной дифференцировке, наблюдалось значительное повышение маркеров раннего остеогенеза.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022—2026 гг.) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезни системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

**ОСТЕОДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
СМЕШАННОЙ КУЛЬТУРЫ СТРОМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК
И МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ СОКУЛЬТИВИРОВАНИИ
IN VITRO В ПРИСУТСТВИИ ТРЕХМЕРНОГО ИСКУССТВЕННОГО МАТРИКСА,
ИМИТИРУЮЩЕГО РЕГЕНЕРИРУЮЩУЮ КОСТНУЮ ТКАНЬ**

**К. А. Юрова, О. Г. Хазиахматова, В. В. Малащенко
О. Б. Мелащенко, Д. Д. Лигатюк, П. А. Иванов
И. А. Хлусов, Л. С. Литвинова**

*Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта,
Капнинград, Россия*

Ключевые слова: стромальные стволовые клетки, костная ткань, регенерация, остеодифференцировка, мононуклеарные клетки крови

Введение. Костная ткань представляет собой многокомпонентную, динамичную, метаболически активную ткань, которая непрерывно обновляется у здоровых людей. Научным сообществом доказаны сложные взаимодействия между костным ремоделированием и иммунной системой. Любое нарушение баланса между процессами остеорезорбции и остеобразования приводит к воспалительным заболеваниям костной ткани. Показано, что клетки иммунной системы с помощью гуморальных механизмов способствуют регуляции костного гомеостаза, тогда как клетки костной ткани (в том числе остеобласты, остеокласты, остеоциты) посредством паракринного взаимодействия оказывают влияние на функции иммунных клеток [1].

Цель работы — выявление клеточных и молекулярных аспектов, определяющих формирование эффективной коопе-

© Юрова К. А., Хазиахматова О. Г., Малащенко В. В., Мелащенко О. Б., Лигатюк Д. Д., Иванов П. А., Хлусов И. А., Литвинова Л. С., 2024

рации стромальных стволовых и неприлипающих иммунных клеток крови человека, *in vitro* на модели регенерации костной ткани.

Материалы и методы. Нами был проведен цикл исследований на пластиковой поверхности (2D-модель) и в присутствии трехмерных искусственных матриц, имитирующих регенерирующую костную ткань (3D-модель).

В эксперименте были использованы клеточные культуры с содержанием CD3-лимфоцитов более 97%. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки выделялись из липоаспирата человека, как описано в [2].

Титановые подложки из коммерчески чистого титана BT1.0 размером $10 \times 10 \times 1$ мм³ и индексом шероховатости (Ra) 2—3 мкм (для имитации 3D-культуры) имели двухстороннее покрытие из фосфатов кальция [3].

Культивирование Т-клеток, ССК и смешанных культур проводили в полной питательной среде на основе α -MEM («Sigma-Aldrich», США) в течение 21 суток при 370 °С, во влажной атмосфере, содержащей 5 % CO₂. На 21-е сутки культивирования были исследованы особенности дифференцировочного потенциала стромальных стволовых клеток в присутствии трехмерного искусственного матрикса.

Результаты. По истечении 21 суток культивирования отмечалось увеличение очагов минерализации в смешанной культуре и количества клеток с морфологией кроветворных на фоне увеличения уровня остеокальцина в среде культивирования. Нами было установлено, что увеличение количества клеток с фенотипом гемопоэтических позитивно коррелирует с ростом уровня остеокальцина и увеличением суммарной площади очагов минерализации клеточной культуры, что отражает дифференцировку ССК в остеобласты. Сокультивирование стромальных стволовых клеток с Т-клетками в присутствии трехмерного матрикса способствует формированию специализированных микротерриторий со специфическим микроокружением, регулирующих дифференцировку ССК в остеобласты.

Вывод. Физические свойства материалов участвуют в управлении судьбой стволовых клеток, поэтому шероховатость трехмерного матрикса оказывает влияние на дифференцировку клеточной культуры не только при контактном взаимодействии с трехмерным матриксом, но и в условиях дистантного взаимодействия за счет деградации кальций-фосфатного покрытия и высвобождения ионов Ca^{2+} .

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания № FZWM-2024-0012.

Список литературы

1. Yang N, Liu Y. The Role of the Immune Microenvironment in Bone Regeneration. *Int. J. Med. Sci.* 2021;18(16):3697—3707. doi: 10.7150/ijms.61080.
2. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell — based therapies. *Tissue Eng.* 2001; 7(2):211—228.
3. Legostaeva EV, Kulyashova KS, Komarova EG et al. Physical, Chemical and Biological Properties of Micro — arc Deposited Calcium Phosphate Coatings on Titanium and Zirconium — Niobium Alloy. *Materialwisswerkst.* 2013;44(2—3):188—197.

ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАТОГЕНЕЗА
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ К ПОЛУЧЕНИЮ
НОВЫХ ВЫСОКОТОЧНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ И ИНДЕКСОВ

*Д. И. Козлова^{1, 2}, В. В. Хижа², К. А. Юрьева^{2, 3}
А. А. Стрельцова^{2, 3}, А. В. Михель^{2, 4}*

¹ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

² Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, цитокины, маркеры, индексы, тест-системы

Введение. Пробелы в понимании причин возникновения и прогрессирования аутоиммунных заболеваний (АИЗ) приводят к дефициту чувствительных и специфичных методов их диагностики и оценки активности, что снижает эффективность терапии и ухудшает прогноз. Приоритетом научно-практического развития является переход от накопления фундаментальных знаний о молекулярно-клеточных механизмах патогенеза АИЗ к практической реализации в виде тест-систем и диагностических индексов на основе этих данных.

Цель работы — определить перечни маркеров из числа цитокинов, наиболее эффективных для дифференциальной диагностики и оценки активности АИЗ, а также для оптимизации их лечения, с последующим созданием тест-систем и расчетных индексов.

© Козлова Д. И., Хижа В. В., Юрьева К. А., Стрельцова А. А., Михель А. В., 2024

Материалы и методы. Материал — плазма крови пациентов с диагнозами ревматоидного (РА, n=180) и псориатического (ПА, n=100) артритов, анкилозирующего спондилита (АС, n=70), аутоиммунного гепатита II (АИГ; n=40), а также условно здоровых доноров (УЗ, n=93). Испытуемые или их представители дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Обезличенные закодированные образцы крови были предоставлены НМИЦ им. В.А. Алмазова, СПбГПМУ, НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, НМИЦ здоровья детей, КРБ №25 и СПб КБ РАН. Пробы плазмы крови, полученные из образцов, стандартизировали по белку и далее определяли в них содержание цитокинов, хемокинов, факторов клеточного роста и ангиогенеза с MILLIPLEX® Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A Magnetic Bead Panel (Luminex®), а также белков S100A8/A9 и 14-3-3η методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ PRISM9.

Результаты. Показано, что содержание S100A8/A9 и 14-3-3η у пациентов с РА может быть положено в основу создания коэффицент-оценки активности (КОА). При КОА > 0,99 диагностируют обострение, от 0,71 до 0,99 — выход из ремиссии, < 0,71 — устойчивую ремиссию. Из 53 пациентов с предварительно неизвестной активностью РА у 48 удалось точно установить текущую активность заболевания, у 2 выход из ремиссии был поставлен за полторы недели до клинической манифестации. На текущий момент индекс проходит патентование, но он уже показал большую чувствительность и специфичность, чем имеющиеся диагностические шкалы и индексы.

Показано, что для диагностики и последующей оценки активности АС и ПА наиболее информативной является комбинация содержания в плазме крови белка 14-3-3η, Ил-5, -6 и -17. При АС отмечено максимально высокое содержание послед-

них трех маркеров ($12,5 \pm 3,7$; $358,2 \pm 24,4$; $275,7 \pm 30,5$ пг/мл соответственно), а для ПА — минимальное ($2,6 \pm 1,3$; $79,0 \pm 12,8$; $22,5 \pm 10,4$).

На основе скрининга спектра цитокинов при различных АИЗ предложен перечень маркеров для их дифференциации от патологий со схожей симптоматикой в спорных случаях или на очень ранних стадиях. В «слепом» исследовании из 60 образцов плазмы крови пациентов с поражением печени неуточненной природы удалось верно диагностировать наличие АИГ II у 85% с этим диагнозом (34 из 40), используя маркеры, общие для всех исследованных ранее АИЗ: EGF, Fractalkine, RANTES.

Вывод. Полученные в ходе исследования результаты частично адаптированы для прямого использования в области клинической и лабораторной медицины, а частично доведены до этапа создания опытного образца планшетной тест-системы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания № 075-00967-23-00.

ПОЛУЧЕНИЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ ПАЦИЕНТА
С СИНДРОМОМ СИНГЛТОНА — МЕРТЕНА
С ЦЕЛЮ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

**А. А. Беляева¹, К. И. Перепелина^{1, 2}, Д. В. Смирнова¹
Д. А. Переплетчикова¹, А. Б. Малашичева^{1, 2}**

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

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

Ключевые слова: синдром Синглтона — Мертена, патологическая кальцификация, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

Введение. Синдром Синглтона — Мертена — редкое ауто-сомно-доминантное заболевание, характеризующееся патологиями кровеносных сосудов, нарушениями развития зубов и костей. Кальцификация аорты, аортального и митрального клапанов возникает у пациентов с синдромом в детстве и может привести к ранней смерти. Характерным признаком синдрома Синглтона — Мертена является развитие остеопороза у пациентов. Генетической основой заболевания выступает мутация в гене *DDX58*, кодирующем рецептор 1 из группы RIG-I-подобных рецепторов. Это внутриклеточный рецептор, участвующий в узнавании вирусной РНК в клетке и запуске противовирусного ответа [1]. Несмотря на то что ассоциированная с синдромом мутация известна, точные молекулярные механизмы, затронутые в патологической кальцификации, характерной для этого заболевания, неизвестны.

Цель работы — получение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациента с синдромом Синглтона — Мертена для создания модели для изучения патологической кальцификации.

© Беляева А. А., Перепелина К. И., Смирнова Д. В., Переплетчикова Д. А., Малашичева А. Б., 2024

Материалы и методы. Из периферической крови пациента с синдромом Синглтона — Мертена были получены мононуклеарные клетки. Перед репрограммированием мононуклеарные клетки были активированы и с помощью магнитной сепарации отсортированы CD3/CD28-положительные клетки. Репрограммирование проводилось с помощью коммерческого набора от компании Thermo Fisher, в состав которого входят три вектора, используемые для доставки и экспрессии ключевых генетических факторов, необходимых для репрограммирования соматических клеток в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. После клетки культивировались на фидерных слоях, в качестве которых использовались эмбриональные фибробласты мыши. После 5—7-го пассажа клетки переводились на матрикс Geltrex (Gibco) и культивировались до получения стабильной культуры iPСК. Для определения уровня экспрессии генов плюрипотентности использовался метод РВ-ПЦР.

Результаты. В ходе работы была получена постоянная линия индуцированных плюрипотентных стволовых клеток SMS-DDX58 от пациента с синдромом Синглтона — Мертена. Клетки имеют морфологию стволовых клеток, растут характерными колониями и стабильны при пересеве. Методом РВ-ПЦР было установлено, что полученная линия SMS-DDX58 экспрессирует маркеры плюрипотентности: Oct4, Sox-2, Nanog на сходном уровне с контрольной охарактеризованной линией iPСК AD3.

Вывод. Полученные клетки SMS-DDX58 могут использоваться для изучения патологической кальцификации и выявления молекулярных паттернов этого процесса.

Работа выполнена при поддержке НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Список литературы

1. Ferreira CR, Crow YJ, Gahl WA et al. DDX58 and Classic Singleton-Merten Syndrome. *J Clin Immunol.* 2019;39:75—80.

ПРОБЛЕМА ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

А. Н. Орехов

Научно-исследовательский институт атеросклероза, Москва, Россия

Ключевые слова: цибрид, цитокины, воспалительная стимуляция, нетолерантная реакция, мастер-регулятор, митохондриальные мутации, сигнальные пути, тренированный иммунитет

Введение. Воспаление играет важную, если не решающую роль в возникновении атеросклеротического поражения и в дальнейшем сопровождает его на протяжении всего дальнейшего развития [1]. Таким образом, атерогенез представляет собой хронический воспалительный процесс. Хронизация воспаления является следствием нарушения нормальной воспалительной реакции на клеточном уровне сосудистой стенки [2].

Цель работы — изучение особенностей генной регуляции воспалительного ответа в клетках, несущих митохондриальные мутации, связанные с атеросклерозом. В этом исследовании мы использовали цитоплазматические гибриды, или цибриды, несущие митохондриальные мутации, связанные с атеросклерозом, для изучения регуляции генов воспалительной реакции. Основная цель исследования заключалась в установлении ключевых генов, ответственных за нарушение воспалительной реакции, выявленное у некоторых цибридов.

Материалы и методы. Воспалительную стимуляцию цибридов индуцировали бактериальным липополисахаридом и оценивали по секреции провоспалительных цитокинов CCL2, IL8, IL6, IL1b [3]. Был проведен транскриптомный анализ для выявления ключевых генов (мастер регуляторов) нормального (толерантного) и нетолерантного ответа цибридных клеток.

Результаты. Нормальная воспалительная реакция после повторной стимуляции вызывала гораздо меньшую секрецию провоспалительных цитокинов. При нетолерантной реакции уровень секреции при повторной стимуляции был таким же или даже выше, чем после первой стимуляции. Нормальные и нетолерантные реакции существенно различались как по количеству вовлеченных сигнальных путей, так и качественно, поскольку сигнальные пути для нормальных и нетолерантных ответов совершенно различны. Были идентифицированы мастер-регуляторы, контролирующие нормальную и нетолерантную воспалительные реакции. Для нормального ответа на первую воспалительную стимуляцию не было идентифицировано ни одного общего ап-регулируемого и среди трех выявленных даун-регулируемых мастер-регуляторов. Обратная ситуация наблюдалась при нетолерантной воспалительной реакции: выявлено шесть ап-регулируемых мастер-регуляторов и ни одного главного понижающего регулятора. После второй воспалительной стимуляции не было обнаружено общего для всех изученных цитокинов главного регулятора. Таким образом, идентифицированы ключевые гены, участвующие в развитии непереносимой воспалительной реакции. Кроме того, идентифицированы другие ключевые гены, которые изначально связаны с нетолерантной воспалительной реакцией и, таким образом, определяют нарушения воспалительной реакции, приводящие к хронизации воспаления.

Вывод. Мы выявили нарушения в генах, связанные с развитием нетолерантного иммунного ответа, который может иметь отношение к атеросклерозу. Обнаружены ключевые гены, ответственные за хронизацию воспаления.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 23-45-00031).

Список литературы

1. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019 Jan 18;124(2):315—327. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591. PMID: 30653442; PMCID: PMC6342482.

2. Orekhov AN, Nikiforov NG, Omelchenko AV et al. The Role of Mitochondrial Mutations in Chronification of Inflammation: Hypothesis and Overview of Own Data. *Life (Basel)*. 2022 Jul 29;12(8):1153. doi: 10.3390/life12081153. PMID: 36013333; PMCID: PMC9410061.

3. Orekhov AN, Zhuravlev AD, Vinokurov AY et al. Defective Mitophagy Impairs Response to Inflammatory Activation of Macrophage-Like Cells. *Curr Med Chem*. 2024 Mar 1. doi: 10.2174/0109298673294643240228105957. PMID: 38441018.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ
У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
С ИМТ 30—40 кг/м²

*В. В. Малащенко, О. Г. Хазиахматова, К. А. Юрова
Н. М. Тодосенко, Н. Д. Газатова, М. М. Бограя
М. А. Белецкая, О. Б. Мелашенко, Л. С. Литвинова*

*Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта,
Калининград, Россия*

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, цитокины, моноциты, макрофаги

Введение. Метаболический синдром (МС) определяется ВОЗ как патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертонией и гиперлипидемией [1] и является серьезной проблемой здравоохранения и глобальной пандемией XXI в. [2].

За последние два десятилетия поиск механизма, связывающего патогенез ожирения с резистентностью к инсулину и диабетом, выявил тесную связь между избыточной массой жировой ткани и активацией врожденной иммунной системы [3].

Метаболическая дисрегуляция, включающая метаболизм липидов и глюкозы, может привести к неспецифической провоспалительной активации моноцитов и макрофагов; при этом макрофагальные клетки приобретают фенотип, близкий к М1-поляризованным макрофагам, начинают активно продуцировать широкий спектр провоспалительных цитокинов [4].

Цель работы — оценка взаимосвязи маркеров хронического воспаления и формирования иммунной толерантности моноцитов/макрофагов у больных МС с ИМТ 30—40 кг/м².

© Малащенко В. В., Хазиахматова О. Г., Юрова К. А., Тодосенко Н. М., Газатова Н. Д., Бограя М. М., Белецкая М. А., Мелашенко О. Б., Литвинова Л. С., 2024

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с МС, прошедшие обследование и верификацию диагноза в областной клинической больнице Калининграда. Объектом исследования стала венозная кровь пациентов, а также полученные из нее методом иммуномагнитной сепарации CD14⁺ моноциты/макрофаги (жизнеспособность более 95 %). Были сформированы две группы исследования: группа пациентов с МС и ИМТ в пределах 30—40 кг/м² (n=56) и группа здоровых доноров с ИМТ до 30 кг/м² (n=28). Для каждой группы исследования был проведен биохимический анализ крови, определен уровень инсулина.

Оценка базальной и стимулированной продукции провоспалительных цитокинов моноцитами/макрофагами проводилась с использованием экспериментальной модели, включающей контрольные точки: базальная секреция через 24 ч инкубации; ЛПС-стимулированная секреция через 24 ч инкубации; базальная секреция на 7-е сутки культивирования; повторно стимулированная секреция на 7-е сутки культивирования; первично стимулированная секреция на 7-е сутки культивирования.

В супернатантах клеточных культур методом иммуноферментного анализа проводили оценку уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и MCP-1.

Результаты. Исследование биохимических показателей в образцах крови пациентов с МС и у здоровых доноров показало, что уровни АЛАТ, АСАТ, ГГТ, уровень щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, триглицеридов, а также инсулина и глюкозы у пациентов с МС были значимо выше, чем у здоровых доноров.

Уровни общего, прямого, непрямого билирубина, мочевины, П-амилазы, общего белка, липопротеинов низкой плотности, а также холестерина значимо не отличались у больных МС и у здоровых доноров.

При оценке ЛПС-стимулированной секреции CD14⁺ моноцитов/макрофагов по истечении 24 часов инкубации *in vitro* было выявлено достоверное увеличение продукции IL-6 и MCP-1 по сравнению с группой условно здоровых доноров.

В случае первичной стимуляции на 7-е сутки продукция IL-6 и MCP-1 была значимо выше, чем при повторной.

Вывод. Таким образом, на фоне МС наблюдается формирование провоспалительного микроокружения, что, с одной стороны, способствует снижению функциональной активности моноцитов/макрофагов. Повторная стимуляция ЛПС приводит к менее выраженному ответу, чем первичная. Тем не менее это может указывать на чувствительность моноцитов/макрофагов у больных МС к провоспалительным стимулам и, как следствие, на их способность поддерживать хроническое воспаление.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда РФФ №23-15-00061.

Список литературы

1. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
2. Omrani-Nava V, Moosazadeh M, Bahar A. et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios, any association with metabolic syndrome? *Caspian J. Intern. Med.* 2023; 14(3):567—571. doi: 10.22088/cjim.14.3.567.
3. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017;127:1—4. doi: 10.1172/JCI92035.
4. Todosenko N, Khaziakhmatova O, Malashchenko V et al. Adipocyte- and Monocyte- Mediated Vicious Circle of Inflammation and Obesity (Review of Cellular and Molecular Mechanisms). *Int J Mol Sci.* 2023; 24(15):12259. doi: 10.3390/ijms241512259.

**ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ И МЕТОДИК
ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЬВЕОЛИТА**

Н. Х. Ортикова, Ж. А. Бердикулов

*Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан*

Ключевые слова: альвеолит, третьи моляры, хлоргексидин, травмы

Введение. Альвеолит — самое распространенное осложнение после удаления зуба. Его возникновение, по разным данным литературы, варьируется от 3—5 до 45% (после удаления третьих нижних моляров) [1; 2]. Такое понятие, как сухая лунка, чаще возникает после удаления моляров. Частота встречаемости альвеолита на нижней челюсти по сравнению с верхней челюстью соответствует отношению 10:1 [3; 4]. По мнению некоторых авторов, альвеолит у женщин возникает в 5 раз чаще, чем у мужчин. Возникновение альвеолита зависит от множества различных факторов [5; 6].

Цель работы — определение метода выбора оптимального лечения альвеолита, а также профилактика его осложнений.

Материалы и методы. Жалобы, характерные для альвеолита, обычно возникают на 2—3-й день после удаления, однако в отдельных случаях могут появиться спустя несколько часов после операции. Так или иначе, 95—100% случаев возникают в течение недели. Продолжительность заболевания в среднем составляет от 5 до 10 дней в зависимости от тяжести [7]. Основная жалоба — боль. В начальной стадии возникает непостоянная ноющая боль в лунке, которая усиливается во время еды. При дальнейшем развитии появляется интенсив-

ная, резкая, «стреляющая» боль, иррадиирующая в висок, затылок, ухо, соседние зубы, челюсть, соответствующую половину головы. Из-за отсутствия кровяного сгустка лунка зияет, видна кость, она может быть покрыта налетом серого цвета, слизистая оболочка вокруг лунки гиперемирована, отечна, болезненна при пальпации. В некоторых случаях возможно повышение температуры тела и увеличение регионарных лимфатических узлов [8; 9]. В качестве дополнительного метода обследования может быть выполнена рентгенография лунки для выявления в ней остатков зуба, фрагментов костной ткани и других инородных тел.

Результаты. Исходя из того что альвеолит — наиболее частое осложнение после удаления зуба, многие исследователи пытаются найти эффективный метод профилактики. Тем не менее этот вопрос остается спорным и до сих пор открытым, поскольку универсальный рецепт не найден. Ниже указаны некоторые наиболее популярные подходы к предотвращению альвеолита и различных осложнений.

Антибиотики. Системные антибиотики, такие как пенициллин, эритромицин, метранидазол, эффективны в предотвращении альвеолита [10]. Локальные аппликации тетрациклина в лунку показывают перспективные результаты в снижении риска альвеолита в сравнении с другими антибиотиками.

PRP-лейкоцитарно-белая плотная плазма (Platelet-Rich Plasma) и PRF-богатый тромбоцитами фибрин Platelet-Rich Fibrin). Исследования показали значительное уменьшение риска альвеолита при заполнении лунки PRP и/или комбинации PRF с желатиновой губкой [11].

Гранулы декстраномера. Полностью рассасывающиеся микросферы декстраномера создают лифтинговый эффект за счет стимуляции выработки нового коллагена, также положительный заряд микросфер позволяет им притягивать естественно образующийся отрицательно заряженный коллаген и эластин, так как гранулы декстраномера полностью рассасываются и

играют роль матрицы для образования коллагена для регенерации тканей. Таким образом, они показали более быстрый анальгетический эффект и снижение риска альвеолита по сравнению с другими препаратами [12].

Вывод. Отметим, что профилактика возникновения альвеолита напрямую зависит не только от врача, но и от пациента, адекватности выполнения всех назначений, своевременности приема препаратов и соблюдения профилактических мер. Однако использование препаратов на основе биоразлагаемых полимеров, топических гемостатиков, губок, а также применение технологий PRP и PRF значительно снижает риск возникновения альвеолита. При PRP- и PRF-методиках используется собственная кровь пациента, поэтому технология фибринового сгустка позволяет избежать множества осложнений, поскольку биосовместима, безопасна и не вызывает аллергических реакций и отторжений.

Список литературы

1. Oginno FO. Dry socket: a prospective study of prevalent risk factors in a Nigerian population. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:2290—2295.
2. Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MA, Romero-Ruiz MM. Update on dry socket: a review of the literature. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal.* 2005;10:77—85.
3. Gowda GG, Viswanath D, Kumar M, Umashankar DN. Dry Socket (Alveolar Osteitis): Incidence, Pathogenesis, Prevention and Management. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology.* July-September 2013;25(3):196—199.
4. Noroozi AR, Philbert RF. Modern concepts in understanding and management of the dry socket syndrome: comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107:30—35.
5. Field EA, Speechley JA, Rotter E, Scott J. Dry socket incidence compared after a 12 years interval. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1988;23: 419—427.

6. Fridrich KL, Olsan RAJ. Alveolar osteitis following removal of mandibular third molars. *Anaesth Prog.* 1990;37:32—41.
7. Kolokythas A, Olech E, Miloro M. Alveolar osteitis: a comprehensive review of concepts and controversies. *Int J Dent.* 2010;2010:1—10.
8. Nitzan DW. On the genesis of dry socket. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41:706—710.
9. Rood JP, Murgatroyd J. Metronidazole in the prevention of dry socket. *Br J Oral Surg.* 1979;17:62—70.
10. Антибиотики, антисептики в стоматологии: показания, противопоказания, частые вопросы. URL: <https://bvdent.ru/articles/antibiotiki-i-antiseptiki-v-stomatologii/> (дата обращения: 12.03.2024).
11. Классификация концентратов тромбоцитов (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) для местного и инфильтративного использования в ортопедической и спортивной медицине. URL: <https://cross-dental.com/ru/posts/2762647/> (дата обращения: 12.03.2024).
12. Рахманов Я. А., Хабадзе З. С., Мачин А. и др. Методы профилактики и лечения альвеолита лунки. *Эндодонтия Today.* 2022;20(3): 255—259.

ПУТЬ YAP/TAZ В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ IL-33 — КОМПОНЕНТА МЕЗЕНХИМНО-ИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Е. И. Моргун¹, М. С. Шитова¹, М. А. Мачинская¹, Е. А. Воротеляк^{1, 2}

¹ Институт биологии развития имени Н. К. Кольцова, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Москва, Россия

Ключевые слова: IL-33, YAP, ингибитор Lats, фибробласты

Введение. Известно, что IL-33/ST2-сигналинг играет ключевую роль в тканевом иммунитете и поддержании гомеостаза и способствует заживлению ран и восстановлению тканей. В то же время активация пути IL-33/ST2 может приводить к дисрегуляции воспаления, что, в свою очередь, становится причиной приобретения патологического характера регенерации [1]. Вместе с тем важным являются не только поиск новых мишеней этого пути, но и исследования новых регуляторов. Показано, что путь YAP/TAZ активирует экспрессию IL-33 в клетках рака молочной железы, что вызывает инфильтрацию ткани макрофагами и Трег [2]. Также индукция пути YAP/TAZ/IL-33/ST2 в фибробластах сердца вызывает фиброз [3]. В то же время данных о пути YAP/TAZ в качестве регулятора IL-33 крайне мало. Изучение возможного пути YAP/TAZ/IL-33/ST2 может оказаться критически важным в регуляции процессов регенерации и неопластической трансформации.

Цель работы — изучение роли пути YAP/TAZ в регуляции экспрессии IL-33 в фибробластах человека.

Материалы и методы. Иммуортализованные фибробласты дермы человека линии HT1608 и опухоль-ассоциированные фибробласты легких культивировали в присутствии активатора

пути YAP/TAZ — ингибитора Lats — в концентрации 10 мкМ на протяжении 5 суток. Далее из клеток выделяли РНК, проводили обратную транскрипцию, после чего выполняли ПЦР в реальном времени на *IL-33*. В качестве биологического контроля были использованы клетки без воздействия.

Результаты. В клетках линии HT1608 экспрессия *IL-33* не была обнаружена ни под воздействием ингибитора Lats, ни в контроле, что говорит о том, что эти клетки не подходят для исследования влияния пути YAP/TAZ на экспрессию *IL-33*. В то же время под воздействием ингибитора Lats экспрессия *IL-33* повышалась в опухоль-ассоциированных фибробластах легких.

Выводы. Экспрессия *IL-33* в опухоль-ассоциированных фибробластах легких человека может регулироваться путем YAP/TAZ. Планируются дальнейшие исследования данного пути в различных моделях *in vivo* и *in vitro*.

Работа выполнена в рамках проекта РФФ № 21-74-30015.

Список литературы

1. Kotsiou OS, Gourgoulis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2432.
2. Mia MM, Cibi DM, Ghani SA et al. Loss of Yap/Taz in cardiac fibroblasts attenuates adverse remodelling and improves cardiac function. *Cardiovascular Research*. 2022;118(7):1785—1804.
3. Jovanovic IP, Pejnovic, NN, Radosavljevic GD et al. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *International Journal of Cancer*. 2014;134(7):1669—1682.

РОЛЬ АМПК И mTOR В АНТИГЕН-ЗАВИСИМОЙ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

А. Н. Павлюченкова^{1, 2}, М. С. Смирнов², М. А. Челомбитько¹

¹ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
имени А. Н. Белозерского, Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

² Факультет биоинженерии и биоинформатики,
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Москва, Россия

Ключевые слова: тучные клетки, FcεRI-зависимая активация, регуляторы аутофагии, АМПК, mTOR

Введение. Тучные клетки (ТК) играют ключевую роль в развитии аллергических заболеваний. Активация этих клеток при аллергии происходит в первую очередь благодаря взаимодействию антигенов с иммуноглобулином Е и последующему связыванию этих комплексов с рецептором FcεRI, что ведет к быстрому экзоцитозу гранул и производству цитокинов [1]. Имеются сведения об участии аутофагии в процессах врожденного и адаптивного иммунитета в целом, в частности в функционировании ТК и в патогенезе аллергических заболеваний [2]. Таким образом, изучение в ТК регуляции АМПК и mTOR, наиболее известных участников аутофагии, является перспективным направлением.

Цель работы — исследование роли АМПК и mTOR в аллергической (FcεRI-зависимой) активации ТК с использованием низкомолекулярных ингибиторов и активаторов аутофагии.

Материалы и методы. Исследования проводили на клеточной линии базофильной лейкемии крысы (RBL-2H3), ши-

роко использующейся в качестве модели ТК. Антигенную стимуляцию клеток осуществляли путем предварительной инкубации с моноклональными антителами изотипа IgE к динитрофенилу (Sigma, #D8406, США) и последующего добавления динитрофенола, конъюгированного с бычьим сывороточным альбумином (ДНФ-БСА) (Molecular probes, #A23018, США). Степень спонтанной и антиген-зависимой дегрануляции клеток определяли путем оценки уровня высвобождения β -гексозаминидазы в кондиционированной среде и лизате клеток.

Результаты. Предварительная инкубация с разобщителем карбонилцианид-4-(трифторметокси)фенилгидразоном FCCP, одним из активаторов аутофагии, приводит к активации AMPK в клетках линии RBL-2H3, вызывает частичное подавление Fc ϵ RI-зависимой дегрануляции клеток, снижение экспрессии мРНК ИЛ-4 и секреции ими цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13 и ФНО α . Инкубация с SBI-0206965, ингибитором AMPK (и ULK1/2), также вызывает частичное подавление Fc ϵ RI-зависимой дегрануляции клеток и снижение секреции ИЛ-4, однако приводит к значительному увеличению антиген-зависимой экспрессии мРНК ИЛ-4 и ИЛ-13. Инкубация с рапамицином, ингибитором mTORC1, не оказывает влияния на антиген-зависимую дегрануляцию тучных клеток, но приводит к снижению секреции ИЛ-13 и экспрессии мРНК ИЛ-13 и ФНО α .

Вывод. AMPK участвует в регулировании экспрессии гена ИЛ-4, в то время как mTORC1 — в регулировании экспрессии генов ИЛ-13 и ФНО α в ходе Fc ϵ RI-зависимой активации клеток линии RBL-2H3, что не только расширяет фундаментальные представления о механизмах активации ТК, но также может лечь в основу дальнейшей разработки лекарственных препаратов для лечения различных аллергических заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 22-74-00081).

Список литературы

1. Zhang Z, Kurashima Y. Two Sides of the Coin: Mast Cells as a Key Regulator of Allergy and Acute/Chronic Inflammation. *Cells*. 2021; 10(7):1615.
2. Ushio H, Ueno T, Kojima Y et al. Crucial role for autophagy in degranulation of mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1267—76.

**РОЛЬ МИКРОРНК-191-5P
В РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА НА КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

**А. Н. Минченко, М. М. Богряя, О. Г. Хазиахматова
М. А. Вульф, Л. С. Литвинова**

*Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта,
Калининград, Россия*

Ключевые слова: стеатоз, НерG2, гены липогенеза, цитометрия

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — важный компонент метаболического синдрома и фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа. Важной в развитии НАЖБП признана циркулирующая микроРНК-191-5p [1]. Повышение ее уровня в плазме крови положительно взаимосвязано с наличием таких заболеваний, как диабет 2-го типа, гепатоцеллюлярная карцинома и острая печеночная недостаточность [2]. Согласно результатам наших предыдущих исследований, микроРНК-191 имела отрицательную корреляцию с генами, контролирующими липогенез. Таким образом, мы предположили, что трансфекция микроРНК-191 в клетки, культивируемые в среде с добавлением смеси жирных кислот (СЖК), будет способствовать уменьшению накопления внутриклеточных липидов.

Цель работы — проведение эксперимента *in vitro* по изучению роли микроРНК-191 в регуляции липидного обмена на клеточной модели НАЖБП.

Материалы и методы. Клеточную линию гепатоцеллюлярной карциномы человека НерG2 культивировали во флаконе «Т-25» до достижения 70%-ной конфлюэнтности, затем

© Минченко А. Н., Богряя М. М., Хазиахматова О. Г., Вульф М. А., Литвинова Л. С., 2024

проводили обратную трансфекцию и высевали в 24-луночный планшет. Миметик микроРНК-191 был синтезирован компанией «Синтол» и имел следующую последовательность: CAACGGAAUCCCAAAAGCAGCUG (цель 5p), GCTGCGCTTGGATTTTCGTCSSS (цепь 3p).

Для каждой лунки были подготовлены комплексы дуплекса микроРНК-191 с липофектаминосом с разными концентрациями миметика: 1, 5, 10, 25 и 50 нМ, а также одна модель с антимиметиком (АМО) концентрацией 250 нМ. АМО представляет собой одиночную цепь 3p-миметика, которая захватывает на себя активную цепь 5p, выступая ингибитором для действия миметика. Затем для стимулирования накопления липидных капель клетки 24 часа культивировали на среде с добавлением смеси олеиновой и пальмитиновой кислот в концентрации 500 мМ, в так называемой жирной питательной среде (ЖПС).

Спустя 24 часа культивирования клеток в ЖПС стандартно промывали и обрабатывали трипсином и анализировали с помощью цитофлуориметра LongCyte (Challenbio, Китай). Было выставлено два гейта: контрольный, который отсекал клетки с нормальной гранулярностью, и гейт для клеток с индуцированным стеатозом, куда входили клетки с повышенной гранулярностью. После обработки данных проточной цитометрии рассчитывалось относительное содержание клеток (%), входивших в «контрольный» и «стеатозный» гейты.

Общая РНК была выделена с помощью RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen, Германия) согласно протоколу производителя. ОТ-ПЦР для измерения уровня экспрессии исследуемых генов проведена с использованием набора MMLV RT kit (Евроген, Россия); полученная кДНК использовалась для проведения количественной ПЦР с помощью 5X qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия).

Результаты. В качестве контроля использовались клетки, которые культивировали без добавления СЖК (отрицательный контроль, K^-), а также модель стеатоза — клетки, культивиро-

ванные в жПС без трансфекции миметика (положительный контроль, K^+), между контролями наблюдалось значимое различие ($p < 0,0001$): у клеток K^- в «стеатозный» гейт входило $3,12 \pm 1,29\%$ клеток, у K^+ : $71,28 \pm 0,67\%$. Гранулярность клеток после трансфекции также была значимо ниже по сравнению с клетками K^+ : процент клеток в «стеатозном» гейте для концентрации трансфецируемого миметика **1 нМ** был равен $32,47 \pm 10,34\%$ ($p_{1/2} < 0,0001$, $p_{1/3-6} < 0,05$, $p_{1/7} < 0,001$, $p_{1/8} < 0,0001$), для **5 нМ** — $35,27 \pm 11,55\%$, **10 нМ** — $35,71 \pm 5,18\%$, **25 нМ** — $34,61 \pm 1,28\%$ и для **50 нМ** — $34,61 \pm 1,28$. Гранулярность модели, трансфецированной антимииметиком, составила $76,24 \pm 1,38\%$.

Исследуемые гены липогенеза (ген, ассоциированным с ожирением (*FTO*), и ген синтетазы жирных кислот (*FASN*), а также ген ацетил коэнзим А карбоксилазы альфа (*ACACA*)) были нормированы на ген большого рибосомального белка (*RPLP0*). Результаты ОТ-ПЦР на клеточной модели стеатоза не показали значимых отличий экспрессии рассмотренных генов объекта сравнения даже между клетками K^- и K^+ . По формуле $\log_{10}(2^{-\Delta Ct})$ были рассчитаны значения экспрессии (приведены в относительных единицах экспрессии) для соответствующих генов в модели K^+ : *FTO*: $1,11 \pm 0,03$, *FASN*: $0,70 \pm 0,13$ и *ACACA*: $0,97 \pm 0,06$ и значения экспрессии в модели K^+ для гена *FTO*: $1,11 \pm 0,03$, *FASN*: $0,70 \pm 0,13$ и *ACACA*: $0,97 \pm 0,06$). Для трансфецированных клеток экспрессия генов была следующая: для концентрации миметика **1 нМ** — *FTO* $1,11 \pm 0,03$, *FASN* $0,70 \pm 0,13$ и *ACACA*: $0,97 \pm 0,06$; **5 нМ** — *FTO*: $1,17 \pm 0,01$, *FASN*: $0,64 \pm 0,1$ и *ACACA*: $0,96 \pm 0,06$; **10 нМ** — *FTO*: $1,03 \pm 0,05$, *FASN*: $0,26 \pm 0,09$ и *ACACA*: $0,84 \pm 0,01$; **25 нМ** — *FTO*: $1,08 \pm 0,03$, *FASN*: $0,50 \pm 0,04$ и *ACACA*: $0,90 \pm 0,01$; **50 нМ** — *FTO*: $1,03 \pm 0,05$, *FASN*: $0,54 \pm 0,34$ и *ACACA*: $0,88 \pm 0,13$.

Выводы. Трансфекция клеток миметиком микроРНК-191 способствовала значимому уменьшению содержания внутриклеточных липидных капель в гепатоцитах. Однако анализ экспрессии генов липогенеза не показал значимых изменений

экспрессии по сравнению с контрольными клетками. Полученные данные позволяют предположить возможное участие микроРНК-191 в процессе накопления жирных кислот в клетке, однако механизм этого воздействия требует дальнейшего изучения и является неоднозначным.

Исследование выполнено на средства Государственного задания (FZWM-2024-0012).

Список литературы

1. Hochreuter MY, Dall M, Treebak JT, Barrès R. MicroRNAs in non-alcoholic fatty liver disease: Progress and perspectives. *Molecular Metabolism*. 2022;65:101581. doi: org/10.1016/j.molmet.2022.101581.
2. Nagpal N, Kulshreshtha R. miR-191: an emerging player in disease biology. *Frontiers in genetics*. 2014;5:87209. doi: org/10.3389%2Ffgene.2014.00099.

РОЛЬ ПОПУЛЯЦИЙ Т-ХЕЛПЕРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ
В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ПАТОЛОГИЙ
НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**В. В. Хижа¹, Д. И. Козлова^{1, 2}, К. А. Юрьева^{1, 3},
А. А. Стрельцова^{1, 3}, А. В. Михель^{1, 4}, С. О. Кузин²
Г. В. Шолохов², Д. Г. Хайманова², М. Ф. Баллюзек^{2, 3}**

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

² Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: CTLA-4, PD-1, ИКТИО, цитокины, онкология,
Т-хелперы

Введение. Ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1 и CTLA-4 (ИИКТ) демонстрируют хорошие результаты в лечении неоперабельных новообразований [1]. Однако данная терапия часто связана с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), частота которых может достигать 90% [2]. Это может быть следствием поляризации дифференцировки наивных CD4+ Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 1 (Th1) и Th17 [3] и гиперпродукцией характерных для них цитокинов.

Цель работы — определение перечня маркеров из спектра цитокинов для ранней оценки риска развития аутоиммунных нежелательных явлений на фоне ИИКТ.

© Хижа В.В., Козлова Д.И., Юрьева К.А., Стрельцова А.А., Михель А.В., Кузин С.О., Шолохов Г.В., Хайманова Д.Г., Баллюзек М.Ф., 2024

Материалы и методы. Материал — плазма крови 20 пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) различной локализации до инициации ИИКТ и через 14, 28, 60 дней. Содержание цитокинов в образцах определяли с использованием комбинации Q-Plex™ Human Cytokine Release Syndrome (16-Plex) и Q-Plex™ Singleplex IL-17A, IL-17F, IL-22.

Статистическая обработка данных проводилась в GraphPad Prism 8 (нормальность распределения) и IBM SPSS Statistics 27 (Repeated ANOVA).

Результаты. Показано, что от первых симптомов иоНЯ приблизительно на 54-й день после инициации ИИКТ до постановки официального диагноза аутоиммунного заболевания (псориаз, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит, болезнь Крона) в среднем проходило 50 дней. В ходе исследования у 30 % пациентов (6 из 20) были задокументированы иоНЯ аутоиммунного характера.

Содержание Th1-специфичного ИЛ-12p70 уже на 14-е сутки от момента индукции ИИКТ повышалось в группе с иоНЯ на 45 % ($3,13 \pm 0,57$ пг/мл), а к 60-му дню еще на 118%. На 60-й день у пациентов данной группы отмечено 55%-ное повышение уровня ИФН γ , 85%-ное — GM-CSF и 80%-ное — Th17-специфичного ИЛ-17F. В группе пациентов без иоНЯ содержание этих цитокинов в указанные сроки статистически значимо не изменялось.

Вывод. Определение содержания комбинации цитокинов плазмы циркулирующей крови, полученное в ходе исследования, может быть использовано в дальнейшем для разработки лабораторных методов прогнозирования иоНЯ аутоиммунной природы. Это, в свою очередь, позволит дополнить существующие протоколы лечения препаратами, снижающими вероятность их развития, одновременно сохраняя возможность применения такой высокоэффективной терапии, как ИИКТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ №075-00264-24-00.

Список литературы

1. Шубникова Е. В., Букатина Т. М., Вельц Н. Ю. и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):9—22.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8):711—23.
3. Kosmaczewska A, Masternak A, Kosciow K et al. PD-1 overexpression determines the disproportion of circulating Th1/Th17/Treg cells and clinical outcome of multiple myeloma. *Res. Sq*. 2019. doi: 10.21203/rs.2.14312/v1.

РОЛЬ УРОВНЯ ФРАГМЕНТОВ IgG В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА

**А. П. Алексанкин^{1, 2}, Е. И. Гоуфман¹, Н. В. Низяева¹
В. В. Алексанкина¹, Н. Б. Тихонова¹
В. Г. Бочков¹, К. Б. Гершкович³**

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека
им. академика А. П. Авцына Российского научного центра хирургии
имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт ревматологии
имени В. А. Насоновой, Москва, Россия

³ Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН,
Москва, Россия

Ключевые слова: рак пищевода, протеолитическая активность
опухоли, фрагменты IgG с С-концевым лизином

Введение. Рак пищевода — один из наиболее злокачественных видов рака, это восьмой по частоте диагностируемости вид рака и шестой по причине смертности от рака во всем мире [1; 2]. Опухолевые маркеры, такие как СА 19-9, СА 72-4, СЕА, антиген плоскоклеточного рака (SCC) и опухолевый маркер 2 (ТМ2), обычно используются для диагностики рака пищевода, однако они не обладают достаточной специфичностью и чувствительностью [3]. Тяжелая цепь плазминогена содержит лизин-связывающие центры, с помощью которых он может связываться с белками, имеющими свободный С-концевой лизин. В результате расщепления IgG плазмином образовавшиеся фрагменты IgG-Lys специфически взаимодействуют с плазминогеном через их С-концевой лизин [4]. Известно, что повышенный уровень IgG-Lys обусловлен связыванием этих фрагментов с тяжелой цепью плазминогена [5].

© Алексанкин А. П., Гоуфман Е. И., Низяева Н. В., Алексанкина В. В.,
Тихонова Н. Б., Бочков В. Г., Гершкович К. Б., 2024

Цель работы — оценка уровня фрагментов IgG в сыворотке крови у больных раком пищевода.

Материалы и методы. В исследование были включены 43 больных раком пищевода. Они прошли обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Клинический диагноз у всех пациентов был подтвержден при морфологическом исследовании опухоли на основании Международной гистологической классификации (ВОЗ, 2020). Группу контроля составили 20 здоровых доноров. Уровень IgG-лизина был оценен с использованием коммерческого набора реагентов, «антиплазминогена-ИФА» (сертификат регистрации для медицинского устройства № RZN 2019/8345, LLC «Ангиоген», Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты. Исследование показало, что сыворотка здоровых доноров контрольной группы имела значительно более низкое медианное значение IgG-LysK по сравнению с группой рака пищевода ($P < 0,0001$). Ложноположительные значения IgG-LysK были выявлены у 15 % контрольной группы. Ложноотрицательные результаты наблюдались у 12 % больных раком пищевода. По данным ROC-анализа, чувствительность (SN) теста у больных раком пищевода составила 91 % и специфичность (SP) — 85 %, а площадь под кривой (AUC) — 0,903.

Выводы. Оценка уровня протеолитических фрагментов IgG может быть добавлена к панели опухолевых маркеров, используемой в настоящее время для скрининга солидных опухолей, и значительно улучшить чувствительность и специфичность диагностики онкологических заболеваний.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», тема FURG-2023-0049 «Молекулярные механизмы нарушений межклеточных взаимодействий при атипичской плацентации, пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы и опухолевом росте» 2023—2025 гг.

Список литературы

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 2022;28(12):1187—1203. doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics.2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6): 394—424. doi: 10.3322/caac.21492.

3. Polat E, Duman U, Duman M et al. Preoperative serum tumor marker levels in gastric cancer. *Pak J Med Sci.* 2014;30(1):145—9. doi: 10.12669/pjms.301.3968.

4. Morgan EL, Hugli TE, Weigle WO. Isolation and identification of a biologically active peptide derived from the CH3 domain of human IgG1. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 1982;79(17):5388—91.

5. Goufman EI, Iakovlev VN, Tikhonova NB et al. Concentration of IgG degradation products in the blood serum of patients with lung cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2023;68(1):32—35 (in Russ.). doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-1-32-35.

**РОЛЬ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ,
АССОЦИИРОВАННОГО С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ**

**О. В. Воронкова, Ю. Г. Бирулина, Н. А. Чернышов
В. В. Иванов, Е. Е. Буйко**

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ключевые слова: метаболический синдром, бронхи, воспаление, цитокины

Введение. Представления о механизмах влияния факторов системного воспаления, ассоциированного с метаболическим синдромом (МС), на морфофункциональное состояние респираторной системы ограничены и в основном сводятся к определению в качестве основного патогенетического фактора нарушений микроциркуляции вследствие макро- и микроангиопатии [1; 2].

Цель работы — оценить изменения параметров системной воспалительной реакции и выявить органоспецифические изменения в бронхолегочной системе у крыс в модели диет-индуцированного МС.

Материалы и методы. В эксперименте воспроизведена модель МС посредством содержания крыс Wistar на 12-недельной высокожировой и высокоуглеводной диете [3]. Для оценки интенсивности воспалительной реакции в крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа определяли концентрацию общего белка, общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный состав и концентрацию цитокинов IL-6, IL-10, TNF- α , MCP-1 (наборы Bender MedSystems GmbH; Австрия). Выполняли гистологическое исследование образцов бронхов; сокра-

© Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Чернышов Н.А., Иванов В.В., Буйко Е.Е., 2024

тельную активность изолированных гладкомышечных сегментов бронхов исследовали механографическим методом (Myobath II; WPI, Германия).

Результаты. Сывороточная концентрация IL-10 и TNF- α в крови у крыс с МС оказалась выше, чем у здоровых животных, в среднем в 3,7 и 4,2 раза соответственно ($p < 0,05$). В лаважной жидкости у крыс опытной группы в среднем в 2 раза ($p < 0,05$) увеличилась концентрация IL-6 по сравнению с контрольными значениями, но не IL-10 и TNF- α . При гистологическом исследовании бронхов крыс опытной группы обнаружены признаки десквамации эпителия, гипертрофии гладкомышечного слоя, гипертрофии перибронхиальной жировой ткани, выраженный отек, а также значительное увеличение площади бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани. У крыс с МС происходило усиление бронхоконстрикторного воздействия активатора холинорецепторов карбахолина и снижение дилатационного влияния β_2 -адреномиметика сальбутамола. Обнаруженные эффекты агонистов носили эпителий-зависимый характер.

Выводы. Органические изменения стенки бронхов у животных с МС, функциональные нарушения сократимости гладких мышц и повышение реактивности дыхательных путей развиваются на фоне системной воспалительной реакции, ассоциированной с метаболическими нарушениями на фоне высокожировой и высокоуглеводной диеты.

Список литературы

1. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3—17.
2. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):755—767.
3. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е. и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):14—20.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ОСТЕОГЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

**Д. А. Переплетчикова¹, А. А. Лобов¹, Л. С. Басович¹
К. Е. Азаркина¹, И. А. Хворова¹, В. В. Карелкин², А. Б. Малашичева¹**

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр травматологии
и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: эндотелий, остеогенная дифференцировка, Notch

Введение. Известно, что процессы ангиогенеза и остеогенеза неразрывно связаны друг с другом, а взаимодействие эндотелия и мезенхимы необходимо для нормальной оксификации и последующей регенерации костной ткани. Однако до сих пор относительно мало известно о непосредственной роли эндотелия в модуляции остеогенной дифференцировки и о конкретных механизмах, лежащих в ее основе.

Цель работы — определение влияния эндотелиальных клеток на процессы остеогенной индукции в мезенхимных стволовых клетках.

Материалы и методы. Для изучения клеточных и молекулярных механизмов влияния эндотелия на остеогенную дифференцировку мы провели эксперименты по сокультивированию в условиях контактного и бесконтактного взаимодействия эндотелиальных клеток пупочного канатика и первичных остеобластов человека при остеогенной индукции. Эффективность остеогенной дифференцировки оценивали по уровню минерализации внеклеточного матрикса методом окраски ализариновым красным. Далее проводили комплексный анализ изменений протеомного и транскриптомного про-

© Переплетчикова Д. А., Лобов А. А., Басович Л. С., Азаркина К. Е., Хворова И. А., Карелкин В. В., Малашичева А. Б., 2024

филей отдельно для остеобластов и эндотелиальных клеток. Методом РВ-ПЦР оценивали уровень экспрессии генов интереса. Методом окраски ализариновым красным оценивали, как подавление различных Notch-ассоциированных генов в эндотелиальных клетках влияет на остеогенную дифференцировку остеобластов.

Результаты. В ходе работы было определено, что эндотелий одновременно обладает как остеоиндуктивными, так и остеосупрессивными свойствами. Показано, что условия сокультуривирования оказывают противоположные эффекты на остеогенную дифференцировку остеобластов: контактное культивирование усиливает, а бесконтактное — подавляет остеогенную дифференцировку. Методом протеотранскриптомного анализа было выявлено, что остеосупрессивные свойства связаны с действием паракринных факторов, секретируемых эндотелиальными клетками, в частности с экспрессией эндотелиального NO, а остеоиндуктивные свойства эндотелия опосредованы сигнальным путем Notch и реализуются только при наличии физического контакта с остеобластами. Методом РВ-ПЦР было установлено, что в остеобластах и эндотелиальных клетках значительно увеличилась экспрессия некоторых компонентов сигнального пути Notch: NOTCH1, NOTCH3, JAG1 и HEY1. Далее мы показали, что подавление экспрессии рецепторов NOTCH1, NOTCH3, а также кофакторов MAML1-3 в эндотелиальных клетках оказывает ингибирующее действие на остеогенную дифференцировку остеобластов, совместно культивированных с модифицированными эндотелиальными клетками.

Вывод. Полученные данные определяют двойственную роль эндотелия в модуляции остеогенной дифференцировки и показывают особую роль сигнального пути Notch при индукции остеогенной дифференцировки во время эндотелиально-мезенхимных клеточных взаимодействиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№ проекта 23-15-00320).

Список литературы

1. Grosso A, Burger M, Lunger A et al. It takes two to tango: coupling of angiogenesis and osteogenesis for bone regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2017;5:68.
2. Chen M, Li Y, Huang X et al. Skeleton-vasculature chain reaction: a novel insight into the mystery of homeostasis. *Bone Research*. 2021; 9(1):21.

СОЗДАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЕКТОРОВ И КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЕЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА С ОБРАЗОВАНИЕМ АГРЕГАТОВ ТАУ-БЕЛКА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ И ПРИКЛАДНЫХ ЗАДАЧ

М. И. Антипина, Е. В. Семина

*Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта,
Калининград, Россия*

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, МАРТ, клеточные модели

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) — прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, связанное с ухудшением когнитивных способностей. Одним из патологических признаков БА считается накопление ассоциированного с микротрубочками (МАРТ) тау-белка в нейронах [1]. Нередко для разработки и скрининга потенциальных препаратов от БА используют *in vitro* клеточные модели заболевания, симулирующие образование нейрофибриллярных клубков, аналогичных при БА [2].

Цель работы — создание релевантных клеточных моделей болезни Альцгеймера для тестирования лекарственных препаратов, направленных на специфическую деградацию агрегатов тау-белка.

Материалы и методы. Для создания клеточных моделей БА были выбраны клеточные линии человеческой нейробластомы SH-SY5Y и эмбрионального эпителия почки HEK293T. Для сборки эукариотической экспрессионной кассеты EF1a-TauP301L-hIRES-RFP планируется использовать ПЦР-клонирование. Далее предполагается сборка лентивирусных частиц на основе собранных плазмид. Анализ экспрессии TauP301L в клетках и характеристика агрегатов тау-белка, внутриклеточ-

ная локализация и влияние на клетки проводилась с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания и конфокальной микроскопии (Zeiss LSM780), масс-спектрометрии (MALDI TOF Bruker autoflex) с ионной ловушкой (BRUKER amaZonSpeed) и вестерн-блоттинга.

Результаты. Для внедрения мутантного тау-белка в клеточные линии SH-SY5Y и HEK293T была разработана экспрессионная кассета EF1a-TauP301L-hIRES-RFP, где в качестве промотора был выбран конститутивный промотор EF1a; кодирующая последовательность состояла из двух частей TauP301L — гена MAPP, содержащего мутацию, способствующую патологическому образованию агрегатов, и RFP — красного флуоресцентного белка, используемого для валидации экспрессии вектора; последовательности разделены сайтом инициации трансляции hIRES.

Аmplификация TauP301L была осуществлена с помощью полимеразы Q5 (NEB), плазмидный вектор был амплифицирован с помощью полимеразы Encyclo (Evrogen) с последующим выделением из агарозного геля. Далее было проведено фосфорилирование вставки и дефосфорилирование вектора для клонирования по тупым концам с последующим лигированием. Результаты клонирования будут подтверждены рестрикционным анализом и секвенированием по Сэнгеру.

Выводы. По итогам выполненного исследования будут созданы коллекции клеточных моделей на основе линейных клеток нейробластомы человека и эпителия почки, которые будут экспрессировать мутантный тау-белок, аналогичный при БА. На созданных клеточных моделях могут быть оценены препараты направленной дегградации тау-белка для разработки не только терапии болезни Альцгеймера, но и других таупатий.

Исследование поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

Список литературы

1. Cummings JL, Osse AML, Kinney JW. Alzheimer's disease: Novel targets and investigational drugs for disease modification. *Drugs*. 2023; 83(15):1387—1408.
2. Slanzi A et al. In vitro models of neurodegenerative diseases. *Front Cell Dev. Biol.* 2020;8:328.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ
У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

**Д. А. Герасимова¹, В. А. Гонтаренко¹, Е. В. Герасимова²
О. В. Захарова¹, Т. В. Попкова²**

¹ *Первый московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова, Москва, Россия*

² *Научно-исследовательский институт ревматологии
им. В. А. Насоновой, Москва, Россия*

Ключевые слова: системная красная волчанка, генно-инженерные биологические препараты, ритуксимаб, белимумаб, SLEDAI-2K

Введение. Пациентам с тяжелым течением системной красной волчанки (СКВ) показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). ГИБП нацелены на конкретные молекулярные мишени в иммунной системе, что позволяет более точно и эффективно воздействовать на патологические процессы. При СКВ применяют человеческое моноклональное антитело, ингибирующее стимулятор В-лимфоцитов, — Белимумаб (БЛМ) [1] и химерное моноклональное антитело, направленное на антиген CD20 В-клеток, — Ритуксимаб (РТМ) [2].

Цель работы — провести сравнительный анализ эффективности терапии больных СКВ БЛМ и РТМ.

Материалы и методы. В исследование были включены 25 пациентов с высокой активностью СКВ, получающих БЛМ (1-я группа), и 25 — РТМ (2-я группа). Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, продолжительности заболевания. Активность СКВ (по SLEDAI-2K)

© Герасимова Д. А., Гонтаренко В. А., Герасимова Е. В., Захарова О. В., Попкова Т. В., 2024

была выше во 2-й группе ($p < 0,05$). Эффективность терапии оценивалась с учетом динамики SLEDAI-2K через 12 месяцев терапии при снижении показателя SLEDAI-2K на ≥ 4 балла [3].

Результаты. Через 12 месяцев терапии ГИБП активность СКВ достоверно снизилась в обеих группах: в 1-й группе с 10 [8; 14,5] до 4 [2; 4] баллов, $p < 0,001$, во 2-й — с 12 [10,5; 18] до 8 [4; 10], $p < 0,001$. Клинически значимое улучшение ($\Delta\text{SLEDAI-2K} \geq 4$) было выявлено у 18 (72%) пациентов в группе БЛМ и у 14 (56%) пациентов в группе РТМ, $p > 0,05$. В 1-й группе низкой активности заболевания ($1 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 5$) достигли 18 (72%) пациентов, ремиссии — 2 (8%), во 2-й группе — 7 (28%) и 1 (4%) пациентов соответственно.

Вывод. Продемонстрирована эффективность 12-месячной терапии БЛМ и РТМ у больных СКВ. Пациенты в группе БЛМ и РТМ в равной степени достигали клинически значимого улучшения.

Список литературы

1. Chiang HY, Guo ZA, Wu TW, Peng TR. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2022;31(6):666—673.
2. Wu S, Wang Y, Zhang J et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus treatment: a meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2020;20(2):871—884.
3. Touma Z, Urowitz MB, Taghavi-Zadeh S et al. Systemic lupus erythematosus disease activity Index 2000 Responder Index 50: sensitivity to response at 6 and 12 months. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1814—1819.

СФИНГОМИЕЛИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ЖИРОВЫХ ДЕПО СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРОГЕННОЙ И НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА

Ю. А. Дылева, Е. В. Белик, Е. Г. Учасова, О. В. Груздева

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия*

Введение. Среди биологически активных липидов наибольший интерес вызывают сфинголипиды, регулирующие многочисленные клеточные функции и ассоциированные с ССЗ. Особое место занимают сфингомиелины (SM). Однако данные об уровне сфингомиелинов в жировой ткани (ЖТ) сердца отсутствуют.

Цель работы — оценить уровень сфингомиелинов в сыворотке крови и жировых депо сердца (подкожном, эпикардиальном, периваскулярном) пациентов с ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца.

Методы. В исследование были включены 30 пациентов с ИБС, средний возраст которых составил 65,5 (61,1—71,5) лет, и 30 пациентов с дегенеративными неревматическими приобретенными пороками сердца (ППС). Во время плановой операции получены образцы подкожной (ПЖТ), эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) ЖТ. Сфингомиелиновый спектр сыворотки крови определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 9.0.

Результаты. Определен сфингомиелиновый спектр сыворотки крови пациентов с ИБС и ППС: SM d16:1/16:0, 18:0, 22:3, 22:4, 16:0, 18:0, 18:1, 20:0, 22:0, 24:0, 24:1, SM d18:2/16:0, 20:0, 22:0, 24:1, SM d22:1/20:3. Практически все обнаруженные виды SM в сыворотке крови у пациентов с ИБС превыша-

ли уровни в группе ППС. Большинство видов сывороточных SM имели в своем составе различные насыщенные ацильные цепи, как и в локальных жировых депо. Однако обращает на себя внимание наличие полиненасыщенных жирных кислот (ЖК) в составе сывороточных SM, чего не наблюдалось в ЖТ. ЭЖТ пациентов с ИБС характеризовалась более высоким уровнем всех обнаруженных SM по сравнению с ПЖТ и ПВЖТ ($p < 0,05$), в то время как среди лиц с ППС наблюдалось статистически значимое увеличение уровней всех SM в ПВЖТ относительно ЭЖТ ($p < 0,05$) и SM d16:0/24:1, 16:0, 18:0, 18:1, 24:1 относительно ПЖТ ($p < 0,05$). При анализе индивидуальных особенностей SM в ЖТ было установлено, что ПЖТ пациентов с ИБС характеризовалась более высоким уровнем SM с очень длинноцепочечными ЖК — SM d16:0/24:1, 24:0 ($p = 0,023$, $p = 0,0026$ соответственно) по сравнению с ПВЖТ. Однако содержание SM с длинноцепочечными d18:1/16:0, 18:0, 18:1 и с очень длинноцепочечными ЖК d18:1/22:0, 24:1 в ПЖТ было ниже, чем в ПВЖТ ($p = 0,0001$, $p = 0,0015$, $p = 0,0002$, $p = 0,006$, $p = 0,013$ соответственно). ПЖТ пациентов с ППС содержала больше SM с длинноцепочечными ЖК — SM d16:0/24:1, d18:1/16:0, 18:1, 22:0, 24:0, 24:1, d18:2/24:0, чем ЭЖТ. В то же время ЭЖТ пациентов с ППС содержала меньше SM относительно ПВЖТ (d16:0/24:1, d18:1/16:0, 18:0, 18:1, 22:0, 24:0, 24:1, d18:2/24:0) и ПЖТ (d16:0/24:1, d18:1/16:0, 18:1, 22:0, 24:0, 24:1, d18:2/24:0).

Выводы. В сыворотке крови пациентов выявлен более широкий сфингомиелиновый спектр по сравнению с жировыми депо сердца. Наиболее обогащенными SM была эпикардальная жировая ткань по сравнению с другими локальными жировыми депо среди пациентов с ИБС и периваскулярная жировая ткань среди лиц с ППС.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-15-20007 «Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клинко-патогенетическое значение и терапевтический потенциал» (<https://rscf.ru/project/22-15-20007/>) и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

УЧАСТИЕ ФРАГМЕНТОВ IgG В МЕХАНИЗМАХ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЖЕЛУДКА

**А. П. Алексанкин^{1, 2}, Е. И. Гоуфман¹, Н. В. Низяева¹
В. В. Алексанкина¹, Н. Б. Тихонова¹, В. Г. Бочков¹, К. Б. Гершкович³**

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени академика А. П. Авцына Российского научного центра хирургии
имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт ревматологии
имени В. А. Насоновой, Москва, Россия

³ Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН,
Москва, Россия

Ключевые слова: рак желудка, IgG-протеолиз, биомаркеры рака, плазминоген

Введение. Рак желудка — распространенная злокачественная опухоль человека, занимает 5-е место по заболеваемости и 3-е место по смертности среди всех злокачественных новообразований [1; 2]. Рак пищевода занимает 8-е место по распространенности и 7-е место по смертности [3; 4]. Гастроскопия и биопсия являются «золотым стандартом» для ранней диагностики этих патологий. Из-за их инвазивности и связанных с ними рисков их нельзя использовать в качестве скрининговых тестов. Мы использовали новый диагностический тест на солидные опухоли, который определяет концентрацию продуктов распада иммуноглобулина G в сыворотке крови. Количество этих продуктов напрямую коррелирует с протеазной активностью и злокачественностью опухоли желудка или пищевода.

Цель работы — изучение наличия фрагментов иммуноглобулина IgG со свободным C-концевым лизином в сыворот-

© Алексанкин А. П., Гоуфман Е. И., Низяева Н. В., Алексанкина В. В., Тихонова Н. Б., Бочков В. Г., Гершкович К. Б., 2024

ке пациентов с раком желудка, оценка связи маркера с основными клинико-морфологическими характеристиками рака желудка и его возможная роль в диагностике и прогнозе данного заболевания.

Материалы и методы. Исследование включало 68 пациентов с раком желудка. Все они прошли исследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Клинический диагноз у всех пациентов был подтвержден путем морфологического исследования опухоли на основе международной гистологической классификации (WHO, 2019). Средний возраст пациентов с раком желудка составлял 61 год. Контрольная группа состояла из 20 здоровых доноров. Уровень IgG-лизина был оценен с использованием коммерческого набора реагентов, «антиплазминогена-ИФА» (сертификат регистрации для медицинского устройства № RZN 2019/8345, LLC «Ангиоген», Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты. По данным гистологического и клинико-морфологического анализа, в группе больных раком желудка у большинства (84%) была диагностирована аденокарцинома. Исследование показало, что сыворотка здоровых доноров контрольной группы имела более низкое медианное значение IgG-LysK по сравнению с группой рака желудка ($P=0,003$). Ложноположительные значения IgG-LysK выявлены у 15% контрольной группы. Ложноотрицательные результаты наблюдались у 32% больных раком желудка.

Выводы. По данным ROC-анализа чувствительности (SN), у больных раком желудка и у здоровых людей SN составлял 68% при специфичности (SP) 85% и AUC 0,719. Это выше аналогичных показателей онкомаркеров для этих патологий, используемых в настоящее время.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», тема FURG-2023-0049 «Молекулярные механизмы нарушений межклеточных взаимодействий при атипичной плацентации, пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы и опухолевом росте» 2023—2025 гг.

Список литературы

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 2022;28(12):1187—1203. doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics. 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394—424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Liu CQ, Ma YL, Qin Q et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer.* 2023;14(1): 3—11. doi: 10.1111/1759-7714.14745.
4. Collaborators GBDOS. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):582—97. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30007-8.

ФАКТОРЫ РИСКА ЗАДЕРЖКИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НА ПЕДИАТРИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

Л. К. Баймуратова, Г. М. Ескабулова

Медицинский институт Каракалпакстана, Узбекистан

Ключевые слова: нервно-психическое развитие, физическое развитие, дети, факторы риска

Введение. Изучение проблем нервно-психического развития ребенка раннего возраста связано с тем, что в настоящее время большое количество детей имеют отклонения от норм психомоторного развития в виде снижения показателей когнитивного, речевого, двигательного, сенсорного и эмоционального развития [1; 2]. Нервно-психическое (психомоторное) развитие (НПР) подразумевает качественное изменение психических, речевых и двигательных функций, отражающих уровень биологического созревания ребенка. Известно, что в младенчестве и раннем детстве происходит стремительное развитие всех систем организма ребенка, формируются все структуры, необходимые для нормального развития интеллектуальных, познавательных и физических способностей, созревают и усложняются моторные и психические функции [3]. При этом темпы НПР здорового ребенка могут широко варьироваться, однако во всех случаях сохраняется определенная последовательность в развитии двигательных и психических функций.

Диагностика нервно-психического развития детей первых лет жизни является неотъемлемой частью деятельности врача-педиатра, врача общей практики (семейного врача), средних медицинских работников, а также педагогов дошкольных учреждений.

Цель работы — изучить факторы риска и раннюю диагностику задержки НПП детей в условиях педиатрического участка.

Материалы и методы. В исследование включены данные детей, проходивших плановую диспансеризацию в поликлиниках и дошкольных учреждениях, родившихся и проживающих в регионе Приаралья. Для оценки НПП детей из общего числа обследованных выбрано 260 детей в возрасте от 1 года до 6 лет. Для выявления особенностей нервно-психического развития детей применяли Денверский тест («DENVER-II») упрощенной модели. Согласно Денверской шкале развития критериями оценки развития детей 0—6 лет являются 4 сферы: крупная моторика, тонкая моторика, речь и языковые навыки и личностно- социальные навыки.

Результаты. Среди обследованных 260 детей от 1 года до 6 лет нормальное НПП имели 86,8% детей, задержка нервно-психического развития выявлена у 13,2% детей. Общий уровень нервно-психического развития в пределах нормальных возрастных диапазонов и выше был подтвержден по тесту DENVER-II у 109 (90,8%) детей 1 года, 105 (93,8%) детей 2 лет, 96 (77,4%) детей 3 лет, 113 (92,6%) детей 4 лет, 106 (92,8%) детей 5 лет и 96 (75%) детей 6 лет.

Исследование по Денверскому тесту выявило общее отставание нервно-психического развития по сравнению с возрастными нормативами у детей 1-го года жизни — на 9,2%, 2-го года — на 6,2%, 3-го года — на 22,6%, 4-го года — на 7,4%, у пятилетних — на 7,2% и у шестилетних — на 25%. Полученные результаты показали, что отставание НПП у обследованных детей влияет на формирование когнитивных, речевых функций, моторных навыков, социально-эмоциональной сферы и адаптивного поведения. Наибольшее отставание в НПП обнаружено у детей 3 и 6 лет.

Можно отнести частую респираторную заболеваемость к факторам риска отставания в развитии эмоциональной и поведенческой сфер НПП ($p < 0,05$). По данным литературы, в се-

мьях с часто болеющими детьми существуют психологические проблемы в виде тревожности родителей, гиперопеки ребенка, увеличивающие риск респираторной заболеваемости [3]. В своем исследовании мы ставили задачей установить опосредованное влияние на НПР ребенка личностной и ситуативной тревожности матерей как фактора риска частой респираторной заболеваемости, которая была выявлена более чем у половины детей с отклонением НПР.

Своевременная оценка возникающих нарушений НПР детей позволит осуществить комплекс корригирующих и профилактических мероприятий, направленных на предупреждение более глубоких нарушений психической сферы ребенка в будущем.

Выводы. Ранняя диагностика нервно-психического развития играет значимую роль в успешной адаптации ребенка к образовательной среде и сохранении его здоровья в этот критический период.

Таким образом, наблюдение и обследование детей с неблагоприятными факторами в перинатальном периоде требуют особого внимания. Выявленные данные послужили толчком для принятия мер по улучшению выявления задержек уровня развития ребенка с использованием специальных тестов, объективной оценки развития ребенка, что обеспечивает доказательное обоснование индивидуальных темпов развития.

Скрининговые опросники и объективные тесты оценки развития ребенка могут сделать заключения более точными, а результаты, полученные с помощью подобных методов обследования, являются важным обоснованием необходимости раннего вмешательства.

Список литературы

1. Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А., Заваденко А.Н. Нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2018;118(11):49—55.

2. Казакова Е. В., Соколова Л. В. Показатели предшкольного периода развития как предикты школьной адаптации. *Экология человека*. 2018;9:27—35.

3. Безруких М. М., Филиппова Т. А., Верба А. С. и др. Особенности функционального развития детей 6—7 лет и прогнозирование рисков дезадаптации и трудностей обучения. *Новые исследования*. 2020;1(61):19—36.

4. Юрьева Д. С., Пальчик А. Б. Факторы, влияющие на психомоторное развитие детей с тугоухостью. *Якутский медицинский журнал*. 2016;53(1):17—20.

5. Perrin HT, Feldman HM, Huffman LC. Development and Evaluation of a School Readiness Curriculum for Pediatrics Residents. *MedEd-PORTAL: the journal of teaching and learning resources*. 2020;16:10976. doi: 10.15766/mep_2374-8265.10976.

6. Williams PG, Lerner MA. School Readiness. *Pediatrics*. 2019;144(2):e20191766. doi: 10.1542/peds.2019-1766.

7. Curtin M, Browne J, Staines A, Perry IJ. The Early Development Instrument: an evaluation of its five domains using Rasch analysis. *BMC Pediatr*. 2016;16(10). doi: 10.1186/s12887-016-0543-8.

8. Duncan RJ, Duncan GJ, Stanley L et al. The Kindergarten Early Development Instrument Predicts Third Grade Academic Proficiency. *Early childhood research quarterly*. 2020;53:287—300. doi: 10.1016/j.ecresq.2020.05.009.

ШИЗОФРЕНИЯ ИЛИ ЛЮПУС-ЭНЦЕФАЛИТ? (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ю. В. Быков¹, А. Ю. Быкова¹, Р. А. Беккер²

¹ *Ставропольский государственный медицинский университет,
Ставрополь, Россия*

² *Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, Беэр-Шева, Израиль*

Ключевые слова: шизофрения, системная красная волчанка, высокодозное кондиционирование, аутотрансплантация стволовых гемопоэтических клеток

Введение. У страдающих системной красной волчанкой (СКВ) часто развиваются психические нарушения. Они могут клинически напоминать эндогенные психические расстройства, например шизофрению [1].

Порой именно волчаночное поражение ЦНС (люпус-энцефалит) с изолированными психическими симптомами, ошибочно расцененное как «эндогенное психическое расстройство», оказывается манифестацией СКВ [2].

Аутотрансплантация стволовых клеток костного мозга (ауто-ТСКК) — известный метод лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний (в том числе СКВ), плохо поддающихся стандартной терапии [3]. В то же время документированы случаи выведения в долгосрочную ремиссию пациентов с истинной шизофренией, получивших ауто- или алло-ТСКК по поводу коморбидных онкологических или аутоиммунных заболеваний [4].

Цель работы — представление клинического случая девочки-подростка с коморбидностью СКВ и «терапевтически резистентной шизофренией» (ТРШ), вышедшей в ремиссию по обоим заболеваниям после ауто-ТСКК.

Материалы и методы. Наблюдалась пациентка 2004 г. р. С 8 лет страдала СКВ, получала различную иммуносупрессивную терапию. С 12 лет имела психиатрические симптомы, которые по-разному диагностировались специалистами, но в итоге были расценены как «параноидная шизофрения».

Лечение антипсихотиками (АП) почти не давало эффекта. Следует отметить, что грубых органических изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих предположить люпус-энцефалит, у пациентки не было.

Результаты. В 16-летнем возрасте в связи с угрожающе тяжелым течением люпус-нефрита ревматологи рекомендовали девушке прохождение ауто-ТСКК.

В ГНЦ РАМН она получила высокодозное кондиционирование флударабином и циклофосфамидом, а затем ауто-ТСКК. После этого наряду с ремиссией СКВ наступило резкое улучшение психического состояния пациентки. Инъекции фторфеназина деканоата, которые она получала до ауто-ТСКК, были отменены — без рецидива психотической симптоматики.

Вывод. Как минимум часть случаев «коморбидности» предполагаемого «эндогенного психического расстройства» с СКВ могут на самом деле являться случаями люпус-энцефалита, протекающими без ярких неврологических симптомов и нейровизуализационных изменений.

С другой стороны, ауто-ТСКК может быть эффективной в лечении одновременно и СКВ, и шизофрении.

Список литературы

1. Lungen EM, Maier V, Venhoff N. Systemic lupus erythematosus with isolated psychiatric symptoms and antinuclear antibody detection in the cerebrospinal fluid. *Front Psychiatry*. 2019;10:226.

2. Goodman BD, Al-Saghir T, Alles H et al. Immunosuppressant Responsive Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Manifestations Initially Diagnosed As Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Cureus*. 2022;14(9):e29287.

3. Greco R, Alexander T, Burman J et al. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in the time of COVID-19: EBMT guidelines and recommendations. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(7):1493—1508.
4. Maitra R, Pollak TA, Pritchard M, Shergill S. Stem cell transplant in psychotic disorders: Immunological cause or cure? *Schizophr Res.* 2021;230:50—52.

**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ГЕМОПОЭЗА,
МОДУЛИРУЕМЫХ ХЕЛИДОНОВОЙ КИСЛОТОЙ,
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ *IN SILICO***

**А. В. Горохова, Т. Ф. Насибов, Е. Д. Порохова
А. А. Старосветская, У. А. Бариев**

*Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Россия*

Ключевые слова: хелидоновая кислота, гемопоэз, биоинформатика, прогнозирование

Введение. Хелидоновая кислота (ХК) обладает активностью в отношении лимфоидного роста кроветворения. Однако молекулярные регуляторные механизмы данного явления, а также связь ХК с другими дифферонами мало изучены.

Цель работы — компьютерное прогнозирование геномишенной и внутриклеточных сигнальных путей, которые могут участвовать в реализации гемопоэтической активности ХК у человека.

Материалы и методы. Первичный анализ был произведен в онлайн-сервисе PASS Online. Данный сервис предоставляет возможность прогнозирования биологической активности субстанции на основе ее химического строения и активности известных лекарственных средств со сходным строением [1]. Моделирование эффекта на экспрессию генов проводилось в сервисе DIGEP-Pred. Сервис работает на технологии PASS и обучается на открытых верифицированных базах данных (БД). В БД GeneCards производился поиск генов по ключевым словам «гемопоэз», «лейкопоэз», «эритропоэз», «лимфопоэз». Результатом был перечень генов, ранжированных по частоте упоминания в публикациях в сочетании с ключевым словом.

© Горохова А. В., Насибов Т. Ф., Порохова Е. Д., Старосветская А. А., Бариев У. А., 2024

Затем прогнозы DIGEP-Pred сравнивались с данными из GeneCards. Гены, которые присутствовали в обоих списках, были разделены на группы в зависимости от направления изменения экспрессии. Для каждой группы были найдены общие онтологии (БД Gene Ontology) и возможные метаболические пути (БД KEGG, Reactome и WikiPathways) с помощью анализа чрезмерной репрезентативности. Поиск генов, их онтологий и метаболических путей был оптимизирован с помощью скриптов на языке программирования R. Гены были сгруппированы в соответствии с их метаболическими путями и онтологиями. Затем была определена статистическая значимость каждой группы генов с помощью точного теста Фишера.

Результаты. В ходе прогноза общей биоактивности ХК *in silico* получили список из 1168 генов, в отношении которых была проведена оценка вероятностей ХК «быть активной» (P_a) и «быть неактивной» (P_i). Для дальнейшей обработки было выбрано 958 генов, которые удовлетворяли условию $P_a > P_i$. Были найдены метаболические пути и онтологии генов, непосредственно связанные с кроветворением, удовлетворяющие условию $p < 0,05$ и включающие пути регуляции лейкопоза, лимфопоза, а также противовоспалительных сигнальных механизмов. Выбраны 40 генов, экспрессия которых значительно изменяется под воздействием ХК. Наиболее перспективными для дальнейшего изучения в эксперименте выбраны гены GATA3, RARA, CD83, CD86, LGALS9.

Вывод. Компьютерное моделирование показало возможность реализации гемопоэзстимулирующего эффекта ХК через целевые гены и связанные с ними сигнальные пути. Дальнейшим шагом является экспериментальная проверка *in vitro* молекулярных мишеней, спрогнозированных *in silico*, на различных клеточных моделях.

Список литературы

1. Filimonov DA, Lagunin AA, Gloriovova TA et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014;50(3):444—457. doi: 10.1007/s10593-014-1496-1.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ СИСТЕМЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО РАЗОБЩЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ИХ ВКЛАД В СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

**С. С. Воронова, А. М. Горбачева, М. М. Бограя, М. А. Вульф
А. Н. Минченко, Л. С. Литвинова**

*Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта,
Калининград, Россия*

Ключевые слова: иммунный ответ, митохондриальное разобщение, метаболический синдром

Введение. Накопление свободных жирных кислот (СЖК) в печени у больных метаболическим синдромом (МС) стимулирует активный синтез АТФ в митохондриях, который влечет за собой повышение концентрации активных форм кислорода (АФК).

Для предотвращения окислительного стресса (ОС) в митохондриях существуют системы антиоксидантной защиты: магний-зависимая супероксиддисмутаза (MnSOD, ген *SOD2*) и митохондриальное разобщение (MP), которое осуществляется белками UCP2 и ANT2 [1]. В печени MP модулирует работу как иммунной, так и метаболической систем — снижает синтез АТФ и концентрацию АФК. Согласно данным литературы, экспрессия генов белков MP до сих пор не была изучена в печени у больных МС.

Цель работы — оценка уровня экспрессии деацетилазы *SIRT1* изоформы VI, транскрипционных факторов *PGC-1 α* , *PPAR- α* , *PPAR- γ* , стимулирующих липогенез и β -окисление СЖК, генов антиоксидантов *SOD2*, *ANT2*, *UCP2*, а также *NF- κ B*, регулирующего иммунный ответ, в печени у пациентов с МС.

© Воронова С. С., Горбачева А. М., Бограя М. М., Вульф М. А., Минченко А. Н., Литвинова Л. С., 2024

Материалы и методы. Были исследованы биоптаты печени от 63 пациентов (средний возраст = $45 \pm 8,48$ лет, 40 женщин и 23 мужчины), которые были разделены на две группы: 1) контрольная группа (среднее значение ИМТ = $19,8 \pm 1,04$ кг/м², 6 женщин, 8 мужчин); 2) пациенты с МС (среднее значение ИМТ = $44,3 \pm 12,3$ кг/м², 34 женщины, 15 мужчин), критерии включения: минимум два компонента МС в анамнезе, кроме того, тощаковая глюкоза в крови $> 5,5$ ммоль/л и индекс атерогенности > 3 . Уровень экспрессии генов интереса изучали в печени с помощью количественной ОТ-ПЦР с использованием SYBR Green (*Evrogen*, Россия).

Результаты. Уровень экспрессии транскрипционных факторов *PGC-1 α* , *PPAR- α* , *PPAR- γ* был повышен в 1,1 раза у пациентов с МС ($p < 0,05$). Были выявлены положительные корреляции между *SIRT1 VI* ($r = 0,431$), *PGC-1 α* ($r = 0,465$) и *UCP2* ($p < 0,05$). Однако уровень экспрессии *UCP2* и *SOD2* значительно снижался (в 1,28 и 1,8 раза соответственно) у пациентов с МС ($p < 0,05$), в то время как уровень экспрессии *ANT2* значимо не изменялся. Таким образом, системы антиоксидантной защиты у пациентов с МС были подавлены. В то же время уровень экспрессии *NF- κ B* снижался в 2,8 раза у больных МС ($p < 0,05$). Устойчивый ОС подавляет NF- κ B, что приводит к активному иммунному ответу, опосредованному через TNF- α [2].

Выводы. У больных МС в биоптатах печени выявлен высокий уровень экспрессии транскрипционных факторов *PGC-1 α* , *PPAR- α* , *PPAR- γ* , стимулирующих окисление СЖК в печени. Уровень экспрессии генов систем антиоксидантной защиты *SOD2*, *UCP2* в печени у больных МС был значительно снижен, что может приводить к устойчивому ОС и развитию иммунного ответа через подавление NF- κ B и активацию TNF- α .

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда РФФ № 23-15-00061.

Список литературы

1. Schiffer TA, Löf L, Gallini R et al. Mitochondrial respiration-dependent ANT2-UCP2 interaction. *Frontiers in Physiology*. 2022;13: 866590. doi: 10.3389/fphys.2022.866590.

2. Wu M, Bian Q, Liu Y et al. Sustained oxidative stress inhibits NF- κ B activation partially via inactivating the proteasome. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;46(1):62—69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.021.