

**Российская академия наук  
Сибирское отделение**

**Институт химической биологии и фундаментальной медицины**

**Сборник тезисов  
ежегодной научной конференции**

**«Фундаментальные науки – медицине»**

**Новосибирск, Россия**

**7 – 10 сентября 2010**

### **Научный совет программы:**

*Председатель*

- Академик РАН В.В. Власов*      *Институт химической биологии и  
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*
- академик РАН Г.А. Толстиков*      *Институт органической химии СО РАН,  
Новосибирск*
- академик РАН Л.Н. Иванова*      *Институт цитологии и генетики СО РАН,  
Новосибирск*
- академик РАН В.В. Болдырев*      *Институт химии твердого тела и механохимии  
СО РАН, Новосибирск*
- академик РАН И.И. Гительзон*      *Институт биофизики СО РАН, Красноярск*
- д.м.н А.И. Шевела*      *Центр новых медицинских технологий,  
Новосибирск*
- д.м.н. Г.И. Лифшиц*      *Центр новых медицинских технологий,  
Новосибирск*
- д.б.н. М.А. Зенкова*      *Институт химической биологии и  
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

### **Организационный комитет конференции:**

- академик В.В. Власов, председатель*
- академик Г.А. Толстиков*
- академик Л.Н. Иванова*
- академик В.В. Болдырев*
- д.м.н А.И. Шевела*
- д.м.н. Г.И. Лифшиц*
- д.б.н М.А. Зенкова*
- к.х.н. Е.Л. Черноловская*
- к.б.н. Н.Л. Миронова*
- к.б.н. Е.Б. Логашенко*

## *Программа конференции*

<b>7 сентября</b>	
<b>9:00 - 9:15</b>	<b>Открытие конференции</b>
<b>Сессия 1</b> <b>Фундаментальные науки – фармакологии</b> <b>Заседание 1. Председатели: акад. Болдырев В.В., д.б.н. Зенкова М.А.</b>	
<b>9:15 - 9:45</b>	<b>Болдырев Владимир Вячеславович</b> Разработка методов синтеза и модифицирования лекарственных веществ с использованием нанотехнологий, в том числе, механохимических
<b>9:45 - 10:10</b>	<b>Мирскова Анна Николаевна</b> Индацетамин – эффективный стабилизатор клеточных мембран, антиоксидант с гипохолестеринемической, противовоспалительной, противошоковой, антистрессорной активностями
<b>10:10 - 10:35</b>	<b>Сильников Владимир Николаевич</b> Расщепление геномной РНК вируса клещевого энцефалита под действием искусственных рибонуклеаз на основе аминокислот
<b>10:35 - 11:00</b>	<b>Гончарова Елена Павловна</b> Изучение противовирусных свойств искусственных рибонуклеаз
<b>11:00 - 11:20</b>	<b>Перерыв на кофе</b>
<b>11:20 - 11:40</b>	<b>Трофимова Наталья Николаевна</b> Направленный синтез комплексов дигидрокверцетина с двухвалентными металлами и их противовирусная активность
<b>11:40 - 12:00</b>	<b>Колесникова Ольга Петровна</b> Иммуноактивные свойства индацетамина – иммуномодулятора нового класса в экспериментальных моделях

<b>12:00 - 12:25</b>	<b>Сухов Борис Геннадьевич</b> Новые иммобилизованные на полисахариды противогипоксические и противовоспалительные средства с улучшенными характеристиками
<b>12:25 - 12:40</b>	<b>Муралева Наталья Александровна</b> Сравнение эффективности бисфосфонатов в коррекции остеопороза у преждевременно стареющих крыс OXYS
<b>12:40 - 14:00</b>	<b>Обеденный перерыв</b>
<b>Заседание 2. Председатели: д.х.н. Мирскова А.Н., д.х.н. Сильников В.Н.</b>	
<b>14:00 - 14:20</b>	<b>Буракова Екатерина Анатольевна</b> Антимикробная активность соединений на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана
<b>14:20 - 14:35</b>	<b>Гущина Татьяна Анатольевна</b> Амилолитическая активность лактоферрина человека молока
<b>14:35 - 14:50</b>	<b>Костыро Яна Антоновна</b> Перспективы разработки и применения оригинальной субстанции «Агсулар®»
<b>14:50 - 15:10</b>	<b>Марков Андрей Владимирович</b> Механизм действия и противоопухолевая активность производного глицирретовой кислоты метил 2-циано-3,12-диоксо-18 $\beta$ H-olean-1(2),11(9)-диен-30-оата (СГ)
<b>15:10 - 15:30</b>	<b>Морозова Екатерина Александровна</b> Влияние новых высокоэффективных анальгетиков пирролидиноморфинанового ряда на опиоидные рецепторы
<b>15:30 - 15:50</b>	<b>Перерыв на кофе</b>
<b>15:50 - 16:05</b>	<b>Павлова Алла Викторовна</b> ДИОЛ – новый высокоэффективный противопаркинсонический агент

<b>16:05 - 16:20</b>	<b>Тихонова Мария Александровна</b> Изучение эффектов BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), нейротрофического фактора с потенциальной антидепрессивной активностью, на модели генетически обусловленного депрессивноподобного состояния у мышей
<b>16:20 - 16:35</b>	<b>Трегубчак Татьяна Владимировна</b> Изучение биологических свойств и терапевтического потенциала ФНО-связывающего белка вируса натуральной оспы
<b>16:35 - 16:55</b>	<b>Апчелимов Алексей Андреевич</b> Современные методы функциональной медицины
<b>16:55 - 17:10</b>	<b>Хвостов Михаил Владимирович</b> Фармакологические свойства варфарина в клатратах с глицирризиновой кислотой и арабиногалактаном
<b>17:10 - 17:25</b>	<b>Марковец Антон Михайлович</b> Молекулярные эффекты антиоксиданта SkQ1 при лечении возрастной дегенерации сетчатки

<b>8 сентября</b>	
<b>Сессия 2</b>	
<b>Молекулярные механизмы заболеваний и клеточные технологии</b>	
<b>Председатели: д.б.н. Маркель А.Л., к.х.н. Черноловская Е.Л.</b>	
<b>9:00 - 9:25</b>	<b>Боровский Геннадий Борисович</b> Роль стрессовых белков в положительном эффекте клеточной трансплантации
<b>9:25 - 9:50</b>	<b>Колосова Наталия Гориславовна</b> Антиоксиданты в лечении и профилактике катаракты и возрастной макулярной дегенерации. Перспективность экспериментальных исследований

<b>9:50 - 10:15</b>	<b>Маркель Аркадий Львович</b> Характеристика функций симпатoadренальной системы в генетической модели стресс чувствительной артериальной гипертензии
<b>10:15 - 10:30</b>	<b>Пархоменко Таисия Александровна</b> Природные ДНК-гидролизующие антитела крови больных клещевым энцефалитом
<b>10:30 - 10:45</b>	<b>Кулемзин Сергей Викторович</b> Взаимодействие FCRLA с IgM, IgG и IgA в эндоплазматическом ретикулуме В-лимфоцитов
<b>10:45 - 11:00</b>	<b>Скворцова Татьяна Эвальдовна</b> Влияние внеклеточных ДНК опухолевого происхождения на метилирование генома первичных клеток человека
<b>11:00 - 11:20</b>	<b>Смирнова Людмила Павловна</b> Ответ на окислительный стресс у больных шизофренией
<b>11:20 - 11:40</b>	<b>Перерыв на кофе</b>
<b>11:40 - 12:00</b>	<b>Черепанова Анна Витальевна</b> Ингибирующее действие внеклеточной ДНК на дцРНК-зависимую секрецию интерлейкинов первичными фибробластами человека
<b>12:00 - 12:15</b>	<b>Седых Сергей Евгеньевич</b> Полиреактивность природных иммуноглобулинов молока человека
<b>12:15 - 12:35</b>	<b>Майбородин Игорь Валентинович</b> Ангиогенез у крыс после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения
<b>12:35 - 12:55</b>	<b>Марков Олег Владимирович</b> Модифицированные дендритные клетки: поиск корреляции между источником антигена и способностью дендритных клеток запускать противоопухолевый ответ
<b>13:00 - 14:00</b>	<b>Обеденный перерыв</b>

<b>Сессия 3</b> <b>Новые материалы для медицины</b> <b>Председатели: д.х.н. Шаркеев Ю.П., д.б.н. Рябчикова Е.И.</b>	
<b>14:00 - 14:30</b>	<b>Шаркеев Юрий Петрович</b> Физико-химические и биологические аспекты формирования микродуговых кальцийфосфатных покрытий на наноструктурном титане для коррекции повреждений костной ткани
<b>14:30 - 14:55</b>	<b>Лернер Марат Израильевич</b> Разработка научных основ синтеза нового антисептического материала на основе электроположительных нановолокон и изучение его антимикробных свойств
<b>14:55 - 15:20</b>	<b>Рябчикова Елена Ивановна</b> Кристаллическая модификация наночастиц двуокиси титана определяет структурные характеристики реакции клетки
<b>15:20 - 15:40</b>	<b>Артемьева Людмила Владимировна</b> Влияние химического состава и морфологии поверхности никелида титана на пролиферативные свойства мезенхимальных стволовых клеток <i>in vitro</i>
<b>15:40 - 16:00</b>	<b>Вайнер Ольга Борисовна</b> Выделение редких популяций клеток, основанное на использовании микроканальных кремниевых матриц
<b>16:00 - 16:20</b>	<b>Терлеева Ольга Петровна</b> Биокompозитные микроплазменные Ca/P покрытия. Влияние параметров процесса на свойства Ca/P покрытий
<b>16:20 - 16:40</b>	<b>Перерыв на кофе</b>

<b>Сессия 4</b> <b>Основы таргетной терапии</b> Председатели: д.б.н. Дыгало Н.Н., к.б.н. Логашенко Е.Б.	
<b>16:40 - 17:05</b>	<b>Дыгало Николай Николаевич</b> Модуляция экспрессии генов нейродегенерации и жизнеспособности клеток в мозге сочетанными фармакологическими воздействиями на мембранные и ядерные рецепторы
<b>17:05 - 17:25</b>	<b>Калинина Татьяна Сергеевна</b> Определение эффективности и токсичности препаратов олигонуклеотидов с помощью тест-системы на основе неонатальных крыс
<b>17:25 - 17:45</b>	<b>Петрова Наталья Сергеевна</b> Липофильные производные анти-MDR1 siРНК: накопление в клетках и биологическая активность
<b>17:45 - 18:00</b>	<b>Акимов Иван Алексеевич</b> Подавление пролиферации раковых клеток человека с помощью siРНК, направленных на гены <i>c-myc</i> , <i>N-myc</i> , <i>Her2</i> , <i>CyclinB1</i> и <i>PKC</i>
<b>18:00 - 18:15</b>	<b>Ковтюк Лариса Владимировна</b> Иммуностимулирующие и противоопухолевые свойства 22-звенной двуцепочечной РНК

<b>9 сентября</b> <b>Сессия 5</b> <b>Новые методы диагностики</b> Председатели: д.б.н. Бунева В.Н., д.б.н. Тикунова Н.В.	
<b>9:00 - 9:20</b>	<b>Полещук Елена Михайловна</b> Молекулярно-генетические исследования вируса бешенства на юге Сибири

<b>9:20 - 9:40</b>	<b>Тупикин Алексей Евгеньевич</b> Микроделеционный анализ локусов AZF Y-хромосомы при помощи мультиплексной ПЦР с использованием флуоресцентно-меченых олигонуклеотидов
<b>9:40 - 10:00</b>	<b>Алексеева Ирина Владимировна</b> Тандемная масс-спектрометрия - рука помощи неонатальному скринингу
<b>10:00 - 10:20</b>	<b>Батурина Ольга Анатольевна</b> Современный взгляд на генодиагностику фенилкетонурии
<b>10:20 - 10:35</b>	<b>Вайнер Александра Сергеевна</b> Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов фолатного цикла с предрасположенностью к развитию неходжкинской злокачественной лимфомы
<b>10:35 - 10:50</b>	<b>Оськина Наталья Александровна</b> Исследование генетической предрасположенности к развитию рака предстательной железы в Западно-Сибирском регионе Российской Федерации
<b>10:50 - 11:10</b>	<b>Перерыв на кофе</b>
<b>11:10 - 11:30</b>	<b>Тикунова Нина Викторовна</b> Различия в паттернах антицитоклиновых аутоантител, циркулирующих в организме здоровых людей
<b>11:30 - 11:50</b>	<b>Безуглова Анна Михайловна</b> Моно- и поликлональные антитела крови больных системной красной волчанкой, гидролизующие основной белок миелина
<b>11:50 - 12:05</b>	<b>Пономарева Анастасия Алексеевна</b> Анализ уровня метилирования гена RAR $\beta$ 2 в крови как потенциального диагностического маркера при раке легкого

<b>Сессия 6</b> <b>Инфекционные агенты, переносимые клещами</b> <b>Председатели: д.б.н. Морозова О.В., к.б.н. Миронова Н.Л.</b>	
<b>12:05 - 12:25</b>	<b>Бериков Владимир Борисович</b> Анализ влияния солнечной активности на заболеваемость клещевым энцефалитом, иксодовыми клещевыми боррелиозами и клещевыми риккетсиозами в эндемичных областях России
<b>12:25 - 12:45</b>	<b>Ткачев Сергей Евгеньевич</b> Выявление вируса клещевого энцефалита в клещах <i>Ixodes persulcatus</i> , собранных в окрестностях Новосибирского научного центра
<b>12:45 - 13:05</b>	<b>Морозова Ольга Владимировна</b> Анализ хронологического ряда западносибирских штаммов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) для разработки диагностикумов и вакцин
<b>13:05 - 13:20</b>	<b>Боргояков Вячеслав Юрьевич</b> Выявление <i>Borrelia</i> spp. в клещах <i>Ixodes persulcatus</i> собранных на территории Новосибирской области и Алтайского края
<b>13:20 -</b>	<b>Обеденный перерыв</b>

<b>10 сентября</b> <b>Сессия 7</b> <b>Фундаментальные науки - клинической медицине</b> <b>Заседание 1: Современные технологии и материалы в хирургической клинике.</b> <b>Председатели: д.м.н. Шевела А.И., к.м.н. Куликов В.Г.</b>	
<b>9:00- 9:15</b>	<b>Гмыза Сергей Владимирович</b> NOTES и SILS-технологии в лечении заболеваний органов брюшной полости

<b>9:15- 9:30</b>	<b>Александрова Оксана Николаевна</b> Современные подходы к диагностике и лечению доброкачественных образований молочной железы
<b>9:30 – 9:40</b>	<b>Салостий Ксения Александровна</b> Эндовенозная лазерная коагуляция – современный подход к лечению варикозной болезни вен нижних конечностей
<b>9:40 – 9:50</b>	<b>Яковец Екатерина Андреевна</b> Оценка эффективности рентгенэндоваскулярной чрезкатетерной эмболизации при аденоме предстательной железы с помощью ультразвуковой трансректальной доплерографии
<b>9:50 – 10:00</b>	<b>Чернышев Владимир Викторович</b> Новые технологии в лечении почечнокаменной болезни
<b>10:00 – 10:10</b>	<b>Куликова Людмила Анатольевна</b> Патогенетические критерии оценки эффективности применения сверхэластичных никелид титановых стентов у больных с рубцовыми поражениями внепечёчных желчных протоков
<b>10:10 – 10:20</b>	<b>Лейкехман Вячеслав Юрьевич</b> Результаты применения лапароскопической аппендэктомии при деструктивном аппендиците
<b>10:20 – 10:30</b>	<b>Никулина Галина Матвеевна</b> Сифилис в оториноларингологии
<b>10:30 – 10:40</b>	<b>Шушарин Алексей Геннадьевич</b> Применение перфторана при асептическом некрозе головки бедренной кости
<b>10:40 – 11:00</b>	<b>Перерыв на кофе</b>
<b>Заседание 2. Молекулярно-генетическая диагностика. Подходы к трансляционной медицине. Председатели: д.м.н. Лифшиц Г.И., к.м.н. Цветовская Г.А.</b>	

<b>11:00 – 11:15</b>	<b>Цветовская Галина Александровна</b> Наследственные факторы риска тромбофилии у женщин Западно - Сибирского региона
<b>11:15 – 11:30</b>	<b>Микитинская Анна Константиновна</b> Частота мутаций гена рецептора тиреотропного гормона при узловом и многоузловом токсическом зобе в г. Новосибирске
<b>11:30 – 11:45</b>	<b>Кудрявцева Екатерина Алексеевна</b> Современный взгляд на генетику метаболического синдрома
<b>11:45 – 12:00</b>	<b>Тайшин Денис Олегович</b> Роль генетического тестирования в разработке индивидуальных профилактических и лечебных программ для пациентов, имеющих наследственную предрасположенность к раку молочной железы
<b>12:00 – 12:15</b>	<b>Заикина Юлия Сергеевна</b> Клинико-генетический анализ факторов риска развития рака яичников
<b>12:15 - 12:30</b>	<b>Кох Наталья Викторовна</b> Интерпретация результатов генетического тестирования, практическое значение
<b>12:30 – 13:30</b>	<b>Фуршет, перерыв на кофе</b>
<b>Заседание 3. Терапия и репродуктивная медицина 21 века.</b> <b>Председатели: д.м.н. Солдатова Г.С., д.м.н. Лифшиц Г.И.</b>	
<b>13:30 – 13:45</b>	<b>Солдатова Галина Сергеевна</b> Ожирение и болезни органов пищеварения. Реалии и перспективы
<b>13:45 - 14:00</b>	<b>Соколова Ольга Сергеевна</b> Неалкогольная жировая болезнь печени. Новое в патогенетической терапии
<b>14:00 – 14:15</b>	<b>Ефремова Наталия Витальевна</b> Эффективность реабилитационной терапии у больных лимфомами после цитостатической терапии

<b>14:15 – 14:30</b>	<b>Могучая Ирина Валерьевна</b> Основные факторы риска и их влияние на развитие дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертонией
<b>14:30 – 14:45</b>	<b>Рудницкая Татьяна Александровна</b> Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа
<b>14:45 – 15:00</b>	<b>Ведерников Павел Евгеньевич</b> Ресинхронизирующая терапия как метод лечения хронической сердечной недостаточности
<b>15:00 – 15:15</b>	<b>Пермякова Валентина Ивановна</b> Распределение групповых антигенов эритроцитов у доноров и пациентов ЦКБ СО РАН
<b>15:15 – 15:30</b>	<b>Махотина Наталья Евгеньевна</b> ЭКО в Академгородке – инновации, возможности и перспективы
<b>15:30 – 15:45</b>	<b>Попова Анна Валерьевна</b> Изучение основных параметров фертильности и гормонального статуса у мужчин города Новосибирска
<b>15:45 – 16:00</b>	<b>Перерыв на кофе</b>
<b>Заседание 5. Инновационные тренды и новые технологии в диагностике внутренних заболеваний</b> <b>Председатели: д.м.н. Морозов В.В., к.м.н. Махотин А.А.</b>	
<b>16:00 – 16:15</b>	<b>Тулупов Андрей Александрович</b> Возможности магнитно-резонансной томографии в изучении ликвородинамики
<b>16:15 – 16:30</b>	<b>Савельева Любовь Анатольевна</b> Возможности магнитно-резонансной томографии в комплексной диагностике тромботических поражений внутричерепных венозных синусов и внутренних яремных вен
<b>16:30 – 16:45</b>	<b>Севостьянова Ксения Сергеевна</b>

	Бесконтрастная МР – томография в обследовании пациентов с венозными тромбозами различной локализации
<b>16:45 – 17:00</b>	<b>Сафронова Оксана Алексеевна</b> Оптимизация методики УЗ исследования в алгоритме диагностики нарушений кровообращения в системе позвоночных артерий
<b>17:00 - 17:15</b>	<b>Есаулова Маргарита Алексеевна</b> Ультразвуковые возможности в диагностике заболеваний вилочковой железы у детей
<b>17:15 – 17:30</b>	<b>Куликов Виталий Геннадьевич</b> Фотодинамическая диагностика и подходы к лечению злокачественных новообразований
<b>17:30 – 17:45</b>	<b>Долгова Елена Михайловна</b> Соноэластография очаговых образований щитовидной железы
<b>17:45 – 18:00</b>	<b>Махотин Алексей Александрович</b> Соноэластография в дифференциальной диагностике опухолей ЖКТ
<b>18:00</b>	<b>Заккрытие конференции</b>

## Конференция проводится при поддержке



Сибирское отделение  
Российской академии  
наук

[www.sbras.nsc.ru](http://www.sbras.nsc.ru)



Институт химической  
биологии и  
фундаментальной  
медицины СО РАН

[www.niboch.nsc.ru](http://www.niboch.nsc.ru)



Компания  
«Спектроника»

<http://spektronika.ru>

ООО  
«ИнтерЛабСервис»

[www.interlabservice.ru](http://www.interlabservice.ru)

*Секция 1*

*Фундаментальные науки - фармакологии*

**Разработка методов синтеза и модифицирования лекарственных веществ с использованием нанотехнологий, в том числе, механохимических**

В.В. Болдырев<sup>1,2</sup>, Е.В. Болдырева<sup>1,2</sup>, Ю.И. Михайлов<sup>1</sup>, Ю.М. Юхин<sup>1</sup>, Б.Б. Бохонов<sup>1</sup>,  
Т.П. Шахтшнейдер<sup>1,2</sup>, М.А. Михайленко<sup>2</sup>, Т.Н. Дребушак<sup>1,2</sup>, С.А. Мызь<sup>1,2</sup>, Н.А. Туманов<sup>2</sup>  
Е.С. Найдено<sup>1</sup>, А.С. Медведева<sup>3</sup>, С.А. Кузнецова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск;* <sup>2</sup> *Научно-образовательный центр «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии» при НГУ;* <sup>3</sup> *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск;* <sup>4</sup> *Институт химии и химической технологии СО РАН, Красноярск*

Целью работы являлась разработка методов синтеза и модифицирования лекарственных веществ с использованием нанотехнологий. С помощью механической обработки получены композиты пироксикама и бетулина с полимерами, характеризующиеся повышенной скоростью растворения и растворимостью лекарственных веществ. Выявлено, что механокомпозиты пироксикама с хитозаном проявляют обезболивающее действие, сравнимое по активности с субстанцией пироксикама. При моделировании язвенных дефектов слизистой оболочки желудка у крыс бетулин и его механокомпозиты проявили противоязвенную активность, при этом протекторная активность механокомпозита бетулина оказалась выше по сравнению с обычным бетулином. Механохимически получены гибридные органо-неорганические нанокомпозиты пироксикама и мелоксикама с оксидами с контролируемым выделением лекарственных веществ в раствор, и изучено взаимодействие компонентов в этих системах. Обнаружены фазовые превращения  $\beta$ -хлорпропада при охлаждении и расшифрованы структуры двух новых полиморфных модификаций хлорпропада и модификации III толбутамида. Изучено влияние криоизмельчения на поведение хлорпропада и толбутамида. Показано, что при растирании мелоксикама с карбоновыми кислотами при добавлении различных растворителей можно получать смешанные кристаллы с различной кристаллической структурой для одних и тех же компонентов. Расшифрованы кристаллические структуры смешанных кристаллов мелоксикама с адипиновой и терефталевой кислотами. Подтверждена более высокая антимикробная эффективность наночастиц серебра по сравнению с ионными и иными формами. Разработаны кормовые добавки в виде нанопрепаратов серебра и висмута для профилактики микотоксикозов и желудочно-кишечных болезней сельскохозяйственных животных и птицы. Разработан способ получения висмута трикалия дицитрата – лекарственной субстанции препарата «Де-Нол», который входит в перечень жизненно необходимых лекарственных средств - модифицированного серебром, что позволяет получать лекарственные препараты, сочетающие гастропротекторные и бактерицидные свойства соединений висмута и антимикробные свойства серебра.

*Работа поддержана грантами CRDF (RUX0-008-NO-06), РФФИ (09-03-92658, 10-03-00252 ) и программы РАН «Фундаментальные науки – медицине».*

**Индацетамин – эффективный стабилизатор клеточных мембран, антиоксидант с гипохолестеринемической, противовоспалительной, противошоковой, антистрессорной активностями**

Мирскова А.Н.<sup>1</sup>, Колесникова О.П.<sup>2</sup>, Адамович С.Н.<sup>1</sup>, Мирсков Р.Г.<sup>1</sup>, Воронков М.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, Иркутск*

<sup>2</sup>*Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск*

Разработан общий метод синтеза 1-замещенных индол-3-илсульфанилалканкарбоновых кислот, содержащих алкильные, алкенильные, арилалкильные заместители при атоме азота индольного кольца, основанный на взаимодействии ндолилизотиурониевых солей индолов, образующихся *in situ*, с галогеналканкарбоновыми кислотами в присутствии щелочи. Усовершенствована технология получения индол-3-илсульфанилацетата трис-(2-гидроксиэтил)аммония (индацетамина), исключающая использование в его производстве экологически вредных, взрыво- и пожароопасных веществ. При этом выход целевого продукта повышается. Для организации опытного производства субстанции индацетамина, перспективного в качестве потенциального лекарственного средства, проводится разработка лабораторного технологического регламента. Исследование физиологической активности индацетамина показало, что он является активным антиагрегантом, стабилизатором клеточных мембран эритроцитов и тромбоцитов, антиоксидантом, протектором при ультразвуковом и  $\gamma$ -облучении. При экспериментальной гиперлипидемии индацетамин проявляет гиполипидемическую активность, которая выражается в уменьшении уровня общего холестерина, а также, что особенно важно, в более выраженном понижении содержания в крови атерогенных липопротеидов низкой плотности; его действие не сопровождается побочными эффектами. На модели острого асептического воспаления, возникающего при травматических повреждениях тканей, инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, впервые установлена высокая противовоспалительная активность индацетамина в дозе 2-10 мг/кг. Действие вещества направлено на оптимизацию воспалительного процесса, оно не снижает фагоцитарную активность клеток, но уменьшает интенсивность острой фазы, не ингибирует репаративную фазу, а, напротив, стимулирует ее. Побочных эффектов при использовании индацетамина не выявлено. Индацетамин проявляет защитное действие при кардиогенном шоке, вызванном введением брюшнотифозного эндотоксина *Salmonella Thyphimurium* (100% смертельная доза), которое выражается в 45%-ной выживаемости животных и показателях гемодинамики. На модели экспериментального кардиогенного шока, вызванного химической некротизацией миокарда, продолжительность жизни животных в опытной группе под действием инъекции индацетамина почти в 300 раз превышала таковую в контрольной группе. При токсическом стрессе, моделированном введением животным ксенобиотика (толуола), с повреждением гомеостаза, индацетамин проявлял высокую антистрессорную активность. Индацетамин эффективно ингибировал перекисное окисление липидов и одновременно повышал антиокислительную активность, уменьшая ферментацию, аналогично действию витамина Е, но в дозе, меньшей, чем витамин Е. *Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (Проект № 23-5).*

## Расщепление геномной РНК вируса клещевого энцефалита под действием искусственных рибонуклеаз на основе аминокислот

Морозова О.В.<sup>1</sup>, Королева Л.С.<sup>1,2</sup>, Ненайденко В.Г.<sup>3</sup>, Бахвалова В.Н.<sup>4</sup>, Исаева Е.И.<sup>5</sup>, Гришечкин А.Е.<sup>5</sup>, Ларичев В.Ф.<sup>5</sup>, Сильников В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск; <sup>3</sup>Химический факультет Московского государственного университета, Москва; <sup>4</sup>Институт систематики и экологии животных СО РАН Новосибирск; <sup>5</sup>НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

Современные методы лечения инфекций, вызываемых РНК-содержащими вирусами, включают интерфероны, аналоги нуклеозидов, противовирусные иммуноглобулины и РНКазы. Помимо природных белковых рибонуклеаз известны искусственные РНК-азы на основе металлокомплексов, биогенных аминов, антисмысловых олигонуклеотидов, рибозимов и пептидов, из которых наименее токсичными для млекопитающих являются пептиды. Цель работы: синтез и количественная оценка нуклеазной активности РНК-азомиметиков. Искусственные рибонуклеазы на основе природных L-аминокислот (АК): «АК-линкер-АК» (где АК - это Lys, Gln, Ser, His, Trp, Thr и др., линкеры – 1,12-диаминододекан и 4,9-диокса-1,12-диаминододекан) синтезированы методами пептидной химии. Пептидомиметики на основе неприродных L/D-аминокислот содержат в качестве линкеров диаминоалканы с различным числом метиленовых звеньев. Структура соединений подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Активность искусственных РНКаз определяли *in vitro* по данным расщепления суммарной РНК, выделенной из мозга мышей-сосунков, инфицированных вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ). Количественную оценку проводили посредством обратной транскрипции с последующей ПЦР с флуоресцентными зондами в реальном времени. Полное расщепление РНК ВКЭ в составе суммарной клеточной и вирусной РНК показано при инкубации 2 ч при 37<sup>0</sup>С в воде в присутствии 10<sup>-3</sup> М РНК-азомиметиков. При этих условиях количества одноцепочечных кДНК ВКЭ не изменялись, но происходила частичная деградация двухцепочечных плазмидных ДНК рВР322-ТВЕVS\*, содержащих полноразмерную ДНК-копию генома ВКЭ, из-за одноцепочечных разрывов. Расщепление вирусных РНК в составе внеклеточных вирионов в культуральных жидкостях клеток, инфицированных ВКЭ, оптимально при 10<sup>-2</sup> М в течение ночи при 37<sup>0</sup>С. Производные L-аминокислот не токсичны для культур клеток в диапазоне концентраций 1 мкг/мл - 250 мг/мл, а производные рацемической смеси L/D-аминокислот токсичны при концентрациях более 5 мкг/мл.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине», СО РАН (интеграционные проекты №83 и №88) и РФФИ (№09-04-01483-а).*

## Изучение противовирусных свойств искусственных рибонуклеаз

Гончарова Е.П., Сильников В.Н., Зенкова М.А., Власов В.В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Опасность распространения инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами, особенно ситуация с распространением так называемого свиного гриппа, делает разработку новых средств и способов инактивации РНК-содержащих вирусов одной из наиболее актуальных задач сегодняшнего дня. В данном исследовании мы предлагаем метод инактивации РНК-содержащих вирусов с помощью низкомолекулярных синтетических молекул, способных расщеплять фосфодиэфирные связи РНК – искусственных рибонуклеаз (artificial ribonucleases, далее аРНКазы).

В работе использовали вирус гриппа А/WSN/33 (H1N1) и вирус клещевого энцефалита (КЭ), штамм Софьин. Проведенные исследования показали, что искусственные рибонуклеазы эффективно инактивируют вирус гриппа А/WSN/33 (H1N1) и вирус КЭ. Исследование механизма действия аРНКаза на вирус гриппа и вирус КЭ подтвердило, что под действием рибонуклеаз происходит разрушение вирусной РНК. Анализ эффективности связывания антигенных детерминант поверхностных белков вируса гриппа и вируса КЭ, инактивированных аРНКазами, с моноклональными антителами выявил полную сохранность иммуногенных эпитопов. После двукратной иммунизации мышей препаратами вируса гриппа, инактивированного аРНКазами АВЛ3С3, Dtr12, L2-3 и формалином, максимальная протективная активность показана для вируса, инактивированного аРНКазой L2-3. Предварительные эксперименты по изучению противовирусного действия аРНКазы L2-3 выявили снижение накопления вируса гриппа в легких зараженных мышей после перорального применения препарата.

Таким образом, наши исследования показали возможность полной инактивации вирусов гриппа и КЭ аРНКазами при сохранении антигенных детерминант вирусных белков. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и расширения сферы применения аРНКаза как в качестве противовирусных препаратов, так и для инактивации РНК-содержащих вирусов при создании вакцин.

*Работа выполнена при поддержке программ фундаментальных исследований РАН «Молекулярная и клеточная биология», «Фундаментальные науки – медицине», РФФИ 08-04-01516-а.*

## Направленный синтез комплексов дигидрокверцетина с двухвалентными металлами и их противовирусная активность

Трофимова Н.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А.

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск*

Комплексы флавоноидов с ионами некоторых металлов проявляют усиленные антиоксидантные свойства (D. Malesev, V.Kuntic. *J. Serb. Chem.Soc.*, 2007, 72, 921), а комплекс дигидрокверцетина (ДКВ) с кальцием обладает выраженными противовирусными свойствами в отношении возбудителей гриппа А и В.

Целью настоящей работы является направленный синтез комплексов дигидрокверцетина с цинком (II), медью (II) и кальцием, установление их структуры и изучение физико-химических характеристик, а также дальнейшее исследование их противовирусной активности.

Комплексы ДКВ с ионами цинка имеют различные участки координации металл-лиганд (M-L) - 3'-О или 4'-О и 7-О положения в депротонированной молекуле флавоноида, и различаются стехиометрическим соотношением M-L и M-L<sub>2</sub>. Продукт реакции ДКВ с Ca<sup>2+</sup> является хелатным комплексом M-L<sub>2</sub> с координацией металла по кислородному атому в С-7-положении кольца А. Металлокомплексу ДКВ с Cu<sup>2+</sup> определена монолигандная структура M-L<sub>2</sub>. Образование координационной связи M-O в соединениях осуществляется по кислородному атому в С-3'- или С-4'-положениях кольца В при pH 6, комплексообразование (или солеобразование) с депротонированным флавоноидом по гидроксилу С-7 происходит при pH 8-9, более щелочная среда приводит к образованию комплексов окисленных продуктов (комплексам кверцетина).

Таким образом, показана возможность направленного синтеза моно- и билигандных комплексов флавоноида дигидрокверцетина с ионами металлов в зависимости от условий реакции, в особенности pH среды.

Некоторые комплексы продемонстрировали высокую протекторную активность в экспериментах на мышах, зараженных вирусами гриппа типов А и В.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине" (проект N 21-11).*

**Иммуноактивные свойства индацетамина – иммуномодулятора нового класса в экспериментальных моделях**

Колесникова О. П.<sup>2</sup>, Мирскова А. Н.<sup>1</sup>, Кудяева О. Т.<sup>2</sup>, Гойман Е.В.<sup>2</sup>, Гаврилова Е.Д.<sup>2</sup>, Перминова О.М.<sup>2</sup>,  
Адамович С. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск*

<sup>2</sup>*Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск*

В основе патогенеза расстройств иммунитета лежит дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 лимфоцитами (соответственно превалирование клеточного или гуморального иммунного ответа). В настоящее время нет препаратов, разрешенных к медицинскому применению, с селективной способностью изменять баланс Th1/Th2 в нужном направлении (Хаитов Р.М. и соавт., 2003). Сегодня в качестве селективных иммунотропных препаратов применяются только иммунодепрессанты циклоспорин А и зенапакс. Селективность действия этих препаратов заключается в подавлении активации Т-лимфоцитов и, на клеточном уровне, антигензависимого образования/высвобождения цитокинов (включая провоспалительный ИЛ-2) или блокадой рецепторов к этому цитокину, что приводит к подавлению его биологической активности. В лаборатории разработана оригинальная экспериментальная модель, позволяющая в условиях *in vivo* оценивать возможность доминирования Th1 или Th2 иммунного ответа под действием препаратов, физических тренировок. Установлено, что с помощью агентов, специфически активирующих Th1 или Th2 клетки, возможна модуляция течения хронической РТПХ в полуаллогенной системе и изменение частоты вариантов иммунопатологии (Кудяева О.Т. и соавт., 2005). Учитывая изложенное, целью исследования является изучение иммуноактивных свойств перспективного иммуномодулятора нового класса - индацетамина - в экспериментальных моделях острой и хронической РТПХ, кооперативного взаимодействия и индукции антиген-специфических супрессоров. Установлено, что введение индацетамина в течение 10 дней с момента индукции острой РТПХ в полуаллогенной модели тормозит генерацию цитотоксических лимфоцитов. Оценивали эффект индацетамина на кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в тесте определения количества клеток, синтезирующих IgM на тимус-зависимый антиген *in vivo*. Предобработка *in vivo* и Т- и В-клеток донора приводит к максимальному подавлению IgM ответа у летально облученных реципиентов, предобработка В-клеток вызывает иммуносупрессию в 3 раза большую, чем Т-клеток. Изучали влияние индацетамина на индукцию антигенспецифических супрессоров, достоверно подавляющих IgM ответ при введении в индуктивную фазу иммунного ответа у интактных мышей. Предобработка доноров Т-супрессоров индацетамином (внутрибрюшинно 3 раза, доза 50мг/кг) достоверно сильнее ингибирует IgM ответ на тимус-зависимый антиген, чем не предобработанные Т-супрессоры. Эффект индацетамина на частоту развития lupus и nonlupus патологии у мышей в экспериментальной модели девиации Th1/Th2 иммунного ответа позволит также оценить влияние соединения на изменение соотношения IgG1/IgG2a подклассов иммуноглобулина G в сыворотке мышей с патологией lupus и nonlupus.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»(проект № 21-5).*

## **Новые биологически активные металлокомплексы ненасыщенных имидазолов**

Л.Н. Паршина, М.Я. Хилько, Т.В. Ганенко, Б.Г. Сухов, Б.А. Трофимов

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

В развитие задела по биологически активным металлокомплексам ненасыщенных имидазолов (препарат Ацизол – первое в мире медикаментозное средство при отравлении угарным газом и другими продуктами горения, высокоэффективный антигипоксикант при кислородной недостаточности, средство для лечения псориаза и других дерматозов, заболеваний пародонта, гепатопротектор, адаптоген, коронарноактивное антиишемическое и антиаритмическое средство, субстанция для лечения отягчающих последствий острых отравлений – токсико-гипоксических энцефалопатий и госпитальных пневмоний; препарат Кобазол - высокоэффективный стимулятор кроветворения и др.) разработаны подходы к синтезу новых лигандов - аллил-, алленил-, изопронил-, пропаргилимидазолов. На основе этих лигандов получены потенциально биологически активные цинковые и кобальтовые металлокомплексы, в том числе, иммобилизованные на биосовместимый водорастворимый антиатерогенный антитромботический (патент РФ) наноструктурированный сульфат арабиногалактана.

Проведенные исследования показали, что полученные металлокомплексы являются высокоактивными средствами, повышающими резистентность организма при острой гистотоксической гипоксии.

Фармакологические свойства новых металлокомплексов находятся на стадии изучения.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (Проект 21.23).*

## Сравнение эффективности бисфосфонатов в коррекции остеопороза у преждевременно стареющих крыс OXYS

Муралёва Н.А.<sup>1,2</sup>, Садовой М.А.<sup>2</sup>, Офицеров Н.Е.<sup>3</sup>, Колосова Н.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*ФГУ НИИ травматологии и ортопедии Росздрава, Новосибирск*

<sup>3</sup>*РХТУ им. Менделеева, Москва*

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и высоким риском переломов. Его лечение основано на длительном приёме препаратов, лидирующие позиции среди которых занимают бисфосфонаты, оценка эффективности которых затруднена генетически детерминированными различиями в течении заболевания и приверженности пациентов терапии. Объективно оценивать эффективность препаратов позволяют биологические модели. Показано, что моделью остеопороза могут служить крысы OXYS, у которых это заболевание развивается как одно из проявлений преждевременного старения. Цель настоящей работы – сравнение эффективности наиболее широко используемого бисфосфоната – алендроната натрия (АЛН, 0,84 мг/кг массы тела) и нового синтезированного в РХТУ им. Менделеева соединения: глюкозаминовой соли алендроновой кислоты (ГАСАК, 1,26 мг/кг), а также ГАСАК (1,26 мг/кг) в комплексе с дигидрокверцетином (ДГК, 5,06 мг/кг). Самцы крыс OXYS и контрольных Вистар (n=15) получали препараты в течение 2-х мес. с возраста 9 мес., после чего у них определяли минеральную плотность костной ткани (МПКТ), уровень остеокальцина и активность щелочной фосфатазы (АЩФ) в сыворотке, прочность бедренной кости и площадь её поперечного сечения. Показано, что все испытанные препараты повысили МПКТ у крыс обеих линий, но их эффект был более выраженным у крыс OXYS: ГАСАК в комплексе с ДГК увеличила у них прочность бедренной кости ( $p < 0,00$ ), максимально повысив МПКТ (7,6%). Препараты не изменили АЩФ, и только ГАСАК повысила уровень остеокальцина у крыс OXYS ( $p < 0,04$ ). АЛН увеличил площадь поперечного сечения бедренной кости крыс: Вистар - на 12%, OXYS - на 9%. Т.о., эффективность ГАСАК в комплексе с ДГК была выше, чем препарата стандартной терапии АЛН и ГАСАК у крыс обеих линий. Препарат способствовал профилактическому увеличению пиковой костной массы у крыс Вистар, а у крыс OXYS выявил значительный терапевтический эффект: он не только увеличил МПКТ, но и повысил прочность трубчатых костей.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 08-04-00722).*

## Антимикробная активность соединений на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана

Е.А. Буракова<sup>1,2</sup>, И. В. Саранина<sup>2</sup>, В. Е. Репин<sup>2</sup>, В.Н. Сильников<sup>2</sup>

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

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

Поиск соединений, обладающих антибактериальными и противовирусными свойствами, с целью разработки новых нетоксичных, высокоэффективных, экологически безопасных лекарственных препаратов является одной из приоритетных задач биомедицинской химии.

В качестве потенциальных лекарственных препаратов можно рассматривать соединения на основе бис-четвертичных солей 1,4-диазабициклооктана. Такие соединения отличаются простотой синтеза из недорогих доступных реагентов и химической стабильностью. Ранее нами было показано, что производные 1,4-диазабициклооктана обладают противовирусной и мембранолитической активностью [1]. В тоже время из литературы известно, что подобные соединения проявляют антибактериальную активность [2].

В настоящей работе была исследована антибактериальная активность трёх соединений, содержащих два остатка кватернизованного 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и гидрофобные фрагменты, по отношению к ряду микроорганизмов: *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*. Было показано, что соединения проявляют антибактериальную или бактериостатическую активность в концентрациях от 0.1 до 100 мкг/мл в зависимости от культуры микроорганизмов и структуры соединений.

1. Буракова Е.А и др. Приоретет №2008150066 от 17.12.2008.

2. Thomas M. et al. Carbohydrate Research, 2009, v. 344, p. 1620–1627.

*Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке РАН – Программа фундаментальных исследований РАН «Фундаментальные науки медицине» (Проект № 21-30) и СО РАН (Интеграционные проекты №85 и №88).*

## Амилолитическая активность лактоферрина молока человека

Гущина Т. А.<sup>1</sup>, Соболева С.Е.<sup>1,2</sup>, Невинский Г. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

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

Лактоферрин (ЛФ)– железо-связывающий гликопротеин, содержащийся в барьерных жидкостях организма, в плазме крови и молоке человека. Белок характеризуется уникальным набором биологических функций. ЛФ является белком острой фазы и неспецифической защиты организма от бактерий и вирусов, обладает противораковой активностью, регулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку. Белок обладает различными ферментативными активностями. Для понимания возможных причин исключительной полифункциональности ЛФ необходимо детальное изучение процессов взаимодействия белка с такими жизненно важными молекулами, как ДНК, РНК, полисахариды. Ранее нами был оценен относительный вклад специфических и неспецифических взаимодействий при взаимодействии лактоферрина с ДНК и РНК.

Целью настоящей работы являлось исследование амилолитической активности лактоферрина. Субстратом изучаемой активности являлась мальтогептоза. При определении рН-оптимума реакции было обнаружено, что белок эффективно гидролизует субстрат в достаточно широком диапазоне рН. При этом максимальный уровень гидролиза наблюдался при рН 6.3, 8 и 9, то есть наибольший уровень активности соответствует нейтральной или слабощелочной области рН. Определены кинетические параметры, характеризующие реакцию гидролиза мальтогептозы лактоферрином:  $K_m = 3.4 \pm 0.1$  мМ и  $V_{max} = 0.2 \pm 0.01$  мМ/мин). Впервые у лактоферрина обнаружены два центра, обладающие олигосахарид-гидролизующей активностью, при этом более реакционноспособный центр находится в С-концевой части молекулы белка.

*Работа поддержана Программами фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» № 21.16 и «Молекулярная и клеточная биология» № 22.7, грантами РФФИ №№ 10-04-00387, 10-04-00273, 10-04-00281 и Аналитической ведомственной целевой программой «Развитие научного потенциала высшей школы» 2.1.1/5580, Программой «Фундаментальные исследования и высшее образование» РФ (РНП.2.2.2.3.16036) и BRHE-fellowship 2007 (Y5-B-08-11).*

## Перспективы разработки и применения оригинальной субстанции «Агсулар®»

Костыро Я.А., Трофимов Б.А., Станкевич В.К.

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск*

Атеросклероз является наиболее частой причиной смертности и инвалидизации населения, в основе которой лежат нарушения системы гемостаза и ухудшения реологических свойств крови, а также нарушения липидного обмена в организме. Возможным подходом к решению вопросов профилактики и лечения атеросклеротического повреждения кровеносных сосудов является использование антикоагулянтных и гиполипидемических препаратов.

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН разработана оригинальная наноструктурированная фармакологически активная субстанция «Агсулар®», представляющая собой сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли.

В 2009 году завершены ее доклинические испытания в ФМБА ФГУН Институте токсикологии (г. С-Петербург), показавшие, что субстанция «Агсулар®» является перспективным средством, обладающим гиполипидемической и антикоагулянтной активностью с антитромботическим и антисклеротическим эффектами, по эффективности не уступающим импортным препаратам Вессел Дуэ Ф® (сулодексид) «капсулы 250 ЛЕ (липосемические единицы), раствор для инъекции 600 ЛЕ/2 мл» производства фирмы «Alfa-Wassermann S.p.A.» Италия (антикоагулянтная и антитромботическая активность) и Зокор® (симвастатин) «таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг» производства фирмы «Merck Sharp & Dohme» Нидерланды (гиполипидемическая и антиатерогенная активность). В связи с этим на ее основе планируется разработка лекарственной формы для перорального применения. В настоящее время проводится стандартизация субстанции «Агсулар®» с целью разработки проекта фармакопейной статьи.

Таким образом, субстанция «Агсулар®» является перспективной для разработки на ее основе оригинальных лекарственных средств для профилактики и лечения атеросклероза.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине» (проект № 21-23).*

## Влияние Хронического социального стресса на клеточный иммунитет в тимусе и селезенке: эффекты диазепама

Кудрявцева Н.Н.<sup>1</sup>, Шурлыгина А.В.<sup>2</sup>, Тендитник М.В.<sup>2</sup>, Коваленко И.Л.<sup>1</sup>, Бондарь Н.П.<sup>1</sup>, Мельникова Е.В.<sup>2</sup>, Пантелеева Н.Г.<sup>2</sup>, Смагин Д.А.<sup>1</sup>, Колесников Н.Н.<sup>3</sup>, Труфакин В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup>Институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск

<sup>3</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

Известно, что хронический социальный стресс, вызванный повторным опытом социальных поражений в ежедневных агонистических взаимодействиях, ведет к развитию высокого уровня тревожности у самцов мышей. Было установлено снижение весового индекса и общего числа лимфоцитов в тимусе, а также снижение лимфоцитов CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> у тревожных животных. В селезенке отмечали снижение процента лимфоцитов CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup>, CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>16/32<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>16/32<sup>-</sup> и CD19<sup>+</sup> и повышение процента лимфоцитов CD19<sup>+</sup>25<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>. Было выявлено также существенное влияние социального стресса на процентное соотношение клеток, находящихся в различных фазах клеточного цикла и в состоянии апоптоза в этих иммунокомпетентных органах. Под влиянием стресса у тревожных самцов процент тимоцитов в стадии пролиферации стал существенно меньше, а процент клеток в фазе G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> больше по сравнению с интактными самцами. В селезенке процент спленоцитов в фазе G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> и клеток в состоянии апоптоза существенно снижался под влиянием стресса, но при этом процент клеток в фазах S и G<sub>2</sub>-M, а также индекс пролиферации существенно увеличивался. Хроническое введение анксиолитика диазепама предотвратило развитие высокого уровня тревожности у самцов мышей и возникновение большинства изменений клеточном цикле и в процентном соотношении субпопуляций лимфоцитов в тимусе и селезенке. Являются ли эти процессы взаимосвязанными или диазепам имеет различные механизмы воздействия на показатели иммунитета, клеточный цикл и психоэмоциональное состояние животных предстоит выявить. Делается вывод, что именно хроническая тревога, развивающаяся у животных в условиях социального стресса, может являться патогенным фактором, изменяющим субпопуляционный состав лимфоцитов и нарушающий клеточный цикл в иммунокомпетентных органах.

Поддержано Программами РАН «Фундаментальные науки – медицине» (грант 21.26) и «Молекулярная и клеточная биология» (грант 22.16).

### **Механизм действия и противоопухолевая активность производного глицирретовой кислоты метил 2-циано-3,12-диоксо-18βН-олеан-1(2),11(9)-диен-30-оата (СГ)**

Марков А. В.<sup>1</sup>, Логашенко Е. Б.<sup>1</sup>, Каледин В. И.<sup>2</sup>, Николин В. П.<sup>2</sup>, Попова Н. А.<sup>2</sup>, Зенкова М. А.<sup>1</sup>, Власов В. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

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

В последние годы в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов все больший интерес вызывают производные тритерпеноидов, в частности, глицирретовой кислоты (ГЛК), в большом количестве содержащейся в корнях солодки.

Путем направленной химической модификации ГЛК получено соединение метил 2-циано-3,12-диоксо-18βН-олеан-1(2),11(9)-диен-30-оат (СГ). Показано, что соединение СГ проявляет токсический эффект в отношении раковых клеток человека *in vitro* в микромолярных концентрациях ( $IC_{50}=0,3$  мкМ), что свидетельствует о его фармакологическом потенциале.

Изучение механизма действия соединения СГ *in vitro* показало, что гибель опухолевых клеток под действием СГ происходит по митохондриальному каспазо-зависимому пути индуцированного апоптоза.

Для повышения растворимости соединения СГ в экспериментах *in vivo* использовали эмульсии СГ с солюбилизаторами Tween-80 и Cremophor-EL. Было показано, что внутрибрюшинное введение эмульсии СГ с Tween-80 мышам A/Sn с гепатокарциномой ГА-1 вызывает увеличение средней продолжительности жизни в 1,2 раза. На модели карциномы Кребс-2 (мышь DD) было показано, что внутрибрюшинные инъекции эмульсий СГ с Tween-80 и Cremophor-EL подавляют рост данной опухоли в 4 и 2,3 раза соответственно.

*Работа поддержана Программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки медицине» и Интеграционным проектом №104 СО РАН.*

## Влияние новых высокоэффективных анальгетиков пирролидиноморфина нового ряда на опиоидные рецепторы

Морозова Е.А.<sup>1</sup>, Толстикова Т.Г.<sup>1</sup>, Ратушняк А.С.<sup>2</sup>, Запара Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН

<sup>2</sup> Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН

В ранее проведенных экспериментах на мышах было показано, что синтезированные в НИОХ СО РАН производные пирролидиноморфина обладают высокой анальгетической активностью в различных тестах на висцеральную и термическую типы боли. Также было показано, что анальгетическое действие этих агентов может блокироваться введением антагониста опиоидных рецепторов – налоксоном, что говорит об опиоидном механизме действия изученных соединений.

На изолированных нейронах из окологлоточных ганглиев моллюска *Lymnaea stagnalis* было показано, что аппликации агентов T-11 и Sh-42 в концентрациях 0,0006 мг/мл и 0,0012 мг/мл, соответственно, вызывают обратимые изменения мембранного потенциала нейронов. Предварительная инкубация нейронов с селективными антагонистами различных типов опиоидных рецепторов ( $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -) показала, что ни один из изученных антагонистов по-отдельности не блокирует реакции нейронов, вызываемые агентами T-11 и Sh-42, что говорит об отсутствии селективности связывания изученных агентов с соответствующим типом опиоидных рецепторов. При этом только комбинация  $\mu$ - и  $\kappa$ -антагонистов эффективно (на 86%) блокирует реакцию изолированных нейронов на аппликацию агента T-11, что может свидетельствовать об избирательном действии этого агента на  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиоидные рецепторы. Различные комбинации  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -антагонистов не блокировали реакции нейронов, вызываемые Sh-42. Возможно, агент Sh-42 взаимодействует с другими подтипами опиоидных рецепторов.

Таким образом, эксперименты, проведенные на изолированных нейронах моллюска, подтверждают показанный ранее в экспериментах на мышах опиоидный механизм действия высокоэффективных анальгетиков пирролидиноморфина нового ряда.

*Работа выполнена в рамках проекта Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине» №21.9 и междисциплинарного проекта СО РАН №93.*

## ДИОЛ – новый высокоэффективный противопаркинсонический агент

Павлова А. В.<sup>1</sup>, Толстикова Т. Г.<sup>1</sup>, Волчо К. П.<sup>1</sup>, Ильина И. В.<sup>1</sup>, Ардашов О. В.<sup>1</sup>, Шишкина Г.Т.<sup>2</sup>,  
Дыгало Н.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск

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

Разработка новых безопасных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, к которым относится болезнь Паркинсона, остается одной из актуальных и важнейших задач современной фармакологии. Ранее нами было показано, что диол, синтезированный в Новосибирском институт органической химии СО РАН, обладает выраженной противосудорожной активностью. При исследовании фармакологической активности диола было обнаружено, что он оказывает потенцирующее действие на дофаминовую систему головного мозга и проявляет антагонистические свойства по отношению к М- и Н- холин-рецепторам.

Установили, что диол обладает выраженной противопаркинсонической активностью во всех проведенных сериях экспериментов. Введение соединения в дозе 20 мг/кг практически полностью устраняет олигокинезию, а также препятствует развитию пилоэрекции и саливации, снижает выраженность тремора и ригидности, вызванные введением нейротоксина МФТП. Диол полностью устранял развитие галоперидоловой каталепсии и сокращал продолжительность трифтазиновой каталепсии, что доказывает его противопаркинсоническую активность.

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией было установлено, что введение нейротоксина МФТП в течение 30 дней снижало содержание дофамина в стриатуме более чем в 2 раза, в то время как параллельное введение диола, аналогично леводопе, значительно ослабляло действие нейротоксина.

Таким образом, проведенное углубленное исследование фармакологической активности диола показали его полифункциональность, проявляющуюся в одновременном проявлении противопаркинсонической активности, противосудорожного и анальгетического эффектов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Сибирского отделения РАН (междисциплинарный проект СО РАН №93).*

**Изучение эффектов BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), нейротрофического фактора с потенциальной антидепрессивной активностью, на модели генетически обусловленного депрессивноподобного состояния у мышей**

Тихонова М.А., Науменко В.С., Базовкина Д.В., Морозова М.В., Куликов А.В., Попова Н.К.

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

В последнее время значительные усилия исследователей направлены на выяснение роли нейротрофических факторов в патогенезе депрессивных расстройств и механизмах действия антидепрессантов. Особое внимание в этом плане привлекает нейротрофический фактор BDNF. Целью исследования было изучение эффектов введения BDNF (300 нг/мышь, 1х или 2х) в боковой желудочек мозга на поведение в ряде тестов у мышей линии ASC (Antidepressant Sensitive Catalepsy), селекционированной в нашей лаборатории на высокую предрасположенность к катаlepsии и предложенной как модель генетически обусловленного депрессивноподобного состояния (Kulikov et al., Genes Brain Behav., 2008).

Установлено, что BDNF, как и классические антидепрессанты, подавлял проявление катаlepsии у мышей ASC. Однако в случае BDNF этот эффект был достигнут при одно- или двукратном введении и был более выражен, тогда как антидепрессанты имипрамин и флуоксетин проявляли антикатаlepsическое действие только при хроническом введении. Препарат не повлиял на поведение мышей в тесте «открытое поле», проявление социального интереса в тесте социального взаимодействия. В тесте tail-suspension, используемом для скрининга антидепрессантов на мышах, была выявлена тенденция к снижению времени неподвижности под действием BDNF. BDNF достоверно повышал выраженность половой мотивации у мышей, что выгодно отличает его от широко используемых антидепрессантов, не влияющих или усугубляющих течение сопровождающих депрессию половых дисфункций. Выявлено достоверное увеличение в гиппокампе уровня экспрессии мРНК гена *Arc*, вовлеченного в процессы индуцируемой BDNF синаптической пластичности, которое может служить молекулярным маркером эффективности BDNF. Таким образом, BDNF представляется перспективным антидепрессантом нового поколения, а линия мышей ASC может быть использована как удобная и адекватная модель для изучения механизмов воздействия BDNF на поведение.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект №21.1).*

## **Изучение биологических свойств и терапевтического потенциала ФНО-связывающего белка вируса натуральной оспы**

Трегубчак Т.В., Непомнящих Т.С., Антонец Д.В., Щелкунов С.Н.

*ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская обл.*

Фактор некроза опухолей (ФНО) играет центральную роль в регуляции защитных реакций организма. Однако гиперпродукция этого цитокина может приводить к развитию патологических состояний, вызывая такие заболевания как болезнь Крона, ревматоидный артрит, и др. В геноме вируса натуральной оспы (ВНО) представлен один ФНО-связывающий белок – это cytokine response modifier B (CrnB). У белка CrnB выделяют SECRET-домен, связывающий хемокины, домен связывающий ФНО, кроме того, внутри ФНО-связывающего домена выделяют PLAD-домен, предположительно участвующий в процессе олигомеризации. Как эффективный антагонист ФНО, данный белок может быть рассмотрен в качестве основы для создания ФНО-блокаторов, направленных на лечение заболеваний, связанных с гиперпродукцией ФНО.

Нами были получены делеционные варианты белка CrnB ВНО с использованием бакуловирусной системы экспрессии: CrnB ВНО с удаленным PLAD-доменом, CrnB ВНО с удаленным SECRET-доменом, CrnB ВНО с удаленным ФНО-связывающим доменом. Полученные рекомбинантные белки исследовали на способность нейтрализовать цитопатическое действие человеческого ФНО на культуре клеток мышинных фибробластов L-929. Впервые было показано, что при удалении ФНО-связывающего домена, как и при удалении PLAD-домена, белок теряет способность ингибировать цитотоксичность ФНО. Удаление SECRET-домена белка CrnB ВНО не приводит к потере способности ингибировать цитопатическое действие человеческого ФНО. Кроме того, нами было показано, что белок CrnB ВНО обладает высокой иммуногенностью. Выявленная высокая иммуногенность может быть связана с мультимеризацией белка. Таким образом, удаление SECRET-домена может привести к снижению иммуногенности белка за счет уменьшения молекулярной массы и за счет возможной потери способности образовывать мультимерные комплексы. Таким образом, CrnB ВНО с делетированным SECRET-доменом может оказаться наиболее перспективной основой для создания терапевтических средств направленных на лечение заболеваний, этиология развития которых связана с гиперпродукцией ФНО.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (РФФИ №10-04-00479а).*

## Современные методы фундаментальной медицины

Апчелимов А.А.

*Компания "Спектроника"*

Компания "Спектроника" способствует развитию современных клеточных и молекулярных подходов в решении задач фундаментальной медицины. Эффективность исследований зависит от нескольких параметров, основополагающими из которых, являются техническое оснащение лаборатории и освоение новых методик.

Специалисты компании "Спектроника" помогут Вам подобрать как отдельные приборы, так и комплексные решения для ПЦР диагностики, полногеномного анализа и анализа транскриптомов. Мы постараемся найти оптимальное решение для подсчета и анализа жизнеспособности клеток, а так же других характеристик посредством цитометрии. Для нас важна Ваша работа, поэтому мы готовы обучать Вас новым современным методам анализа морфологии и степени агрегированности клеток, расчету скорости роста и времени удвоения клеток, анализу ответа клеток на воздействие разными агентами в реальном времени, уникальным технологиям сепарации клеток, иммуногистохимическим методам, влияющим на прогноз и выбор лекарственной терапии. Переход к исследованиям на организменном уровне от единичных молекул или клеток сопряжен с дополнительными затратами на содержание модельных животных. Для оптимизации затрат и уменьшения количества самих животных возможно использование неинвазивных методов исследования. Наилучшим, из которых является метод компьютерной томографии с микронным разрешением для исследования клеточной и тканевой морфофизиологии *in vivo*. Он позволяет проводить более релевантный анализ с использованием одних и тех же животных в разных временных интервалах.

## **Разработка новых высокоэффективных модификаций отечественного препарата пироксикам с повышенной биодоступностью на основе природных биополимеров – хитозана и арабиногалактана**

А.С. Медведева<sup>1</sup>, Л.П. Сафронова<sup>1</sup>, Т.В. Ганенко<sup>1</sup>, Б.Г. Сухов<sup>1</sup>, Т.П. Шахтшнейдер<sup>2</sup>,  
В.В. Болдырев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск*

<sup>2</sup> *Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск*

Пироксикам является высокоэффективным средством для лечения ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, отличающийся от других нестероидных противовоспалительных, жаропонижающих и болеутоляющих средств эффективностью применения в малых дозах (суточная доза 20 мг), пролонгированным действием, хорошей переносимостью. Препарат имеет хорошие характеристики проницаемости через мембраны, но его низкая растворимость в воде (0.003% при pH 5.0 при 37°C) ответственна за медленную скорость растворения в желудочно-кишечном тракте и может способствовать появлению раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт.

С целью создания на основе современных нанотехнологий новых высокоэффективных иммобилизованных форм пироксикама (полученного по оригинальной технологии, разработанной в ИрИХ СО РАН) на биополимерах, обладающих повышенной биодоступностью и сниженным побочным действием, получены водорастворимый биоконъюгат пироксикам/сульфатированный арабиногалактан и механокомпозит пироксикам/хитозан с улучшенной растворимостью в воде.

Исследование противовоспалительного действия иммобилизованных форм пироксикам/арабиногалактан и пироксикам/хитозан на каррагениновой модели воспаления (крысы) показало, что обе модификации обладают высокой противовоспалительной активностью, сравнимой с пироксикамом, и хорошей всасываемостью в желудочно-кишечном тракте при пероральном введении. Механокомпозит пироксикам/хитозан обладает эффективным обезболивающим действием на уровне субстанции пироксикама. Фармакологическое изучение новых наноструктурированных модификаций отечественного пироксикама с повышенной растворимостью в воде продолжается.

*Работа поддержана грантом программы фундаментальных исследования Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (Проект 21.23).*

## **Фармакологические свойства варфарина в клатратах с глицирризиновой кислотой и арабиногалактаном**

Толстикова Т.Г.<sup>1</sup>, Хвостов М.В.<sup>1</sup>, Лифшиц Г.И.<sup>2</sup>, Душкин А.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>3</sup>*Институт химии твёрдого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск*

Слабая растворимость в воде многих лекарственных средств значительно снижает их биодоступность и, как следствие, эффективность при пероральном приеме. Одним из способов решения этой проблемы, является клатрирование лекарственных средств с углеводсодержащими растительными метаболитами, что обеспечивает увеличение растворимости лекарств в 10-40 раз, при этом необходимый эффект достигается в дозах меньших в 10-100 раз и появляются новые плейотропные свойства.

В настоящей работе впервые описаны результаты исследований клатрата варфарина (ВФ) с глицирризиновой кислотой (ГК) и арабиногалактаном (АГ). Установлена прямая зависимость структуры образуемого клатрата и противосвертывающего свойства фармакона. Так, клатрат ВФ:ГК 1:10 в дозе 20 мг/кг (доза ВФ 2 мг/кг) увеличивает протромбиновое время (ПТВ) только через 54 часа и, соответственно, после трех пер оральных введений. Напротив, клатрат ВФ:АГ 1:10 в дозе 20 мг/кг (доза ВФ 2 мг/кг) увеличивает ПТВ через 24 часа после однократного введения, что соответствует действию препарата сравнения ВФ в дозе 2 мг/кг.

Таким образом, полученные результаты открывают перспективы для создания эффективной водорастворимой формы ВФ, обладающей выраженным антикоагуляционным действием.

*Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАН №90.*

## Молекулярные эффекты антиоксиданта SkQ1 при лечении возрастной дегенерации сетчатки

Марковец А. М., Колосова Н.Г.

*Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

На сегодняшний день, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является главной причиной снижения и потери зрения среди людей старшего возраста в развитых странах. Однако патогенез заболевания не до конца ясен и отсутствуют эффективные методы лечения. Нами, на модели ВМД человека крысах OXYS, было показано, что патогенез заболевания связан с изменением экспрессии генов VEGF и PEDF, как и у людей. Эти гены контролируют сосудистый гомеостаз во внешней сетчатке. Так у крыс OXYS в возрасте 3 месяцев (период развития ранних стадий) экспрессия гена VEGF снижена почти в 10 раз ( $p < 0,000$ ), а гена PEDF втрое (0,009) в сравнении с 20 дневными и 3 мес. крысами Wistar. Анализ содержания белка не выявил различий содержания VEGF в сетчатке крыс OXYS и Wistar в 3 мес. Однако в возрасте 12, 17, 24 месяцев (развитие поздних стадий, вплоть до полной дегенерации сетчатки) уровень белка VEGF в сетчатке крыс OXYS был достоверно снижен. Известно, что патогенез ВМД связан с окислительным стрессом. Нами установлено, что профилактический приём митохондриально направленного антиоксиданта SkQ1 (В.П.Скулачев, 2007) с кормом с 1,5 мес. до 3-х мес. полностью предотвращает развитие заболевания и усиливает экспрессию гена VEGF-A до уровня крыс Вистар ( $p < 0,044$ ), и не влияет на экспрессию гена PEDF. На уровне белка обнаружено увеличение в 1,5 раза содержания VEGF в сетчатке крыс OXYS по сравнению с контрольными животными и по сравнению с крысами Wistar, получавшими препарат ( $p < 0,04$ ). Приём SkQ1 в виде капель (250 нМ) оказывал лечебный эффект, снижая выраженность патологических изменений у годовалых крыс OXYS с развитыми признаками дегенерации сетчатки, снижая экспрессию гена VEGF ( $p < 0,019$ ) и повышая экспрессию гена PEDF ( $p < 0,034$ ). На уровне белка мы обнаружили снижение содержания белка VEGF в сетчатке крыс OXYS в ответ на действие препарата SkQ1 ( $p < 0,003$ ). Таким образом, показано профилактическое и лечебное действие антиоксиданта SkQ1, которое реализуется через нормализацию экспрессии гена VEGF на уровне мРНК и на уровне белка. Действие антиоксиданта на работу генов различно на разных стадиях заболевания.

*Работа выполнена при поддержке Президиума РАН (грант 21.13) и НИИ Митоинженерии МГУ.*

## Особенности эффекта гликозидного клатрирования глицирризиновой кислоты с нисолдипином и рофекоксибом

Т.Г.Толстикова<sup>1</sup>, М.В.Хвостов<sup>1</sup>, М.П. Долгих<sup>1</sup>, Е.В.Метелева<sup>2</sup>, А.В.Душкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, Новосибирск,

<sup>2</sup>Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

Продолжая исследования по изучению новых клатратов растительных гликозидов с фармаконами, объектами данной работы были известное гипотензивное средство нисолдипин и ингибитор циклооксигеназы-2 рофекоксиб, заключённые в клатраты с глицирризиновой (ГК) кислотой. Этот эффект проявляется для целого ряда фармаконов и заключается в существенном (5-100 раз) снижении дозы лекарственного агента, связанного в клатрат, при сохранении базового уровня его специфической активности.

Исследование гипотензивного действия клатрата нисолдипина с ГК, полученного механохимическим способом (1:10, АГО 5 мин) в дозе **3,5 мг/кг** проводили на наркотизированных (тиопентал натрий 30 мг/кг, внутривенно) животных в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию. В группах было по 6 крыс. Доза нисолдипина в клатрате соответствует 0,35 мг/кг, что в 10 раз меньше его терапевтической дозы. Регистрацию артериального давления осуществляли на приборе LabLine V фирмы «Coulbourn instruments» (США). Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента и программы «Statistica 7.0».

Агент	Исходное АД, мм.рт.ст	АД после введения агента, мм.рт.ст	% снижения АД
НД:Г (1:10)	134,43±8,35	100,23±5,76*	25,4
*p<0,05 по сравнению с исходным АД			

Результаты исследований, представленные в таблице, указывают на проявление эффекта клатрирования для гипотензивного препарата нисолдипина. В частности, при сниженной в 10 раз дозе базовый эффект остаётся высоким.

Для клатрата рофекоксиба с глицирризиновой кислотой при тестировании на противовоспалительное и анальгетическое действие в дозах 50 и 100 мг/кг эффект снижения дозы с сохранением высокой активности не обнаружен.

*Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (Проект №21.7).*

### **Виды растений, применявшиеся в традиционной медицине при вирусных инфекциях: повышенная встречаемость в некоторых таксонах филогенетической системы**

П.Л.Попов, *Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, Томск*

Составлен, по источнику [1], список 674 видов флоры цветковых растений территории бывшего СССР, применявшихся при 21 вирусной инфекции человека и животных [2]. Проведен основанный на методах математической статистики анализ распределения таких видов в филогенетической системе (взятой по [4]). Мы исходим из предположения, что достоверное повышение в семействе или в таксоне более высокого уровня встречаемости видов, применявшихся при определенной вирусной инфекции, является признаком эффективности данных применений. Статистические расчеты проводились по 6 болезням, против которых применялось наибольшее количество видов растений – то есть по респираторным инфекциям, желтухам, бешенству, бородавкам, кори, оспе, а также по вирусным инфекциям в целом, включая редкие. К применению против бешенства мы относим как применение для профилактики, так и для лечения этой болезни. Фрагментарные, проведенные в разное время экспериментальные исследования позволяют считать, что виды растений, способные *in vitro* инактивировать вирус бешенства, многочисленны [3]. Приводим список таксонов, в которых достоверно **повышена** встречаемость применений при различных вирусных инфекциях (в скобках - значение критерия Фишера). Результаты подсчетов связей «таксон-болезнь» приводятся по двум таксономическим уровням: подкласс и семейство. **Уровень подкласса.** Подклассы класса *Magnoliopsida*. *B.Ranunculidae* - желтухи (4,8), оспа (12,5), *E.Dillenidae* - бородавки (34,6), *G.Lamiidae* – респир. инфекции (9,7), желтухи (5,6), бешенство (7,4), вирусные инфекции в целом (24,4), *H. Asteridae* – респир. инфекции (3,5), желтухи (9,1) вирусные инфекции в целом (15,8). Подклассы класса *Liliopsida*. *A.Alismatidae* -бешенство (3,7), *D.Arecidae* вирусные инфекции в целом (3,8). **Уровень семейства.** Подсчеты по данному уровню проведены частично. Лютиковые – корь (5,0), оспа (7,2), дымяноковые – желтухи (5,0), молочайные – бородавки (73,2), бешенство (10,3), зонтичные – ветряная оспа (5,2), ворсянковые – респир. инфекции (4,7), бузиновые–бешенство (4,0), повиликовые – бешенство (4,0), горечавковые – бешенство (7,3), желтухи (11,6), пасленовые – респир. инфекции (5,3), бешенство (9,3), желтухи (13,0), губоцветные – респир. инфекции (15,7), сложноцветные - желтухи (11,8). **Связи «инфекция-инфекция» через наборы применявшихся против них видов растений.** (То есть пересечение наборов видов, применявшихся при инфекциях а и b, достоверно больше случайного). 1.Респир. инфекции, бешенство (12,8) , 2.Респир. инфекции, корь (25,9), .3.Респир. инфекции, желтухи (80,0), 4.Респир. инфекции, бородавки (10,7), 5.Респир.инфекции, оспа (11,2), 6.Желтухи, бешенство (7,5), 7.Желтухи, бородавки (7,8), 8.Бешенство, корь (4,2), 9.Корь, оспа (49,3).

1. Растительные ресурсы СССР /Гл. ред. П.Д. Соколов. - Л. (С.Пб): Наука, 1984. - Т.1-8; 2. Попов П.Л. Виды растений, применявшиеся при вирусных болезнях человека и животных: закономерности распределения в филогенетической классификационной системе//Журнал стрессовой физиологии и биохимии (электронный), 2008, т.4, № 3, стр.17-64; 3.Попов П.Л., Ботвинкин А.Д. Анализ сведений о применении растений для профилактики и лечения бешенства//Сибирский медицинский журнал, 2008, № 3, стр. 91-95; 4.Тахтаджян А.Л. Система магнолиофитов. Ленинград, «Наука»,1987, 440 с.

*Секция 2*

*Молекулярные механизмы заболеваний и клеточные технологии*

## Роль стрессовых белков в положительном эффекте клеточной трансплантации

Г.Б. Боровский<sup>1</sup>, Б.К. Бадуев<sup>1</sup>, Т.Е. Курильская<sup>2</sup>, Ю.И. Пивоваров<sup>2</sup>, И.В. Бабушкина<sup>2</sup>, С.С. Голубев<sup>2</sup>, В.К. Войников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН

<sup>2</sup> НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск

Выявление структурных компонентов клеточных трансплантатов, определяющих восстановление функции и структуры поврежденной ткани, представляется одним из ключевых моментов для понимания механизмов регрессии патологического процесса при использовании клеточной терапии. Ранее на моделях токсического гепатита и адреналинового миокардита нами было показано, что трансплантация клеточных суспензий ведет к ускоренному накоплению стрессовых белков (БТШ), уменьшению повреждения и восстановлению биохимических функций органа. Сходным с клетками защитным эффектом обладали изолированные из этих клеток ядра. Использование клеток, обработанных гипертермией и ампициллином (что вело к повышению и понижению содержания БТШ в них соответственно) показало, что наибольшим протекторным эффектом обладают клетки с повышенным содержанием БТШ. Тогда как клетки с пониженным содержанием БТШ существенно не отличались по саногенетическому действию, измеряемому через трое суток, от необработанных клеток. Примечательно, что трансплантация клеток оказывала некоторый защитный эффект даже на фоне заблокированного циклогексимидом синтеза белка в клетках реципиента. Анализ белков внеклеточной жидкости суспензии клеток, белков ядер, выделенных из клеток и белков, выделенных из клеток, показал, что, несмотря на существенное различие в суммарном спектре белков, некоторые БТШ присутствуют в каждом образце. Анализ собственных и литературных данных приводит нас к заключению, что одним из наиболее существенных факторов благоприятного эффекта трансплантации клеток в наших экспериментальных моделях являются выделяемые трансплантатом белки, часть из которых является БТШ. Является ли это выделение пассивным (при разрушении клеток и органелл) или активным предстоит установить в последующих экспериментах. Мы полагаем, что эти белки могут оказывать сигнальное действие на клетки реципиента, связываясь с рецепторами, или же проникать в них.

*Работа была поддержана программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине». Проект 21.15.*

## Структурные изменения митохондрий при дислиппротеидемии

Н.П. Судаков<sup>1,5,6</sup>, М.А. Новикова<sup>1,5</sup>, С.В. Липко<sup>3</sup>, И.В. Клименков<sup>2,5</sup>, Т.П. Попкова<sup>6</sup>, С.Б. Никифоров<sup>1</sup>,  
Ю.М. Константинов<sup>4</sup>

*<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, <sup>2</sup>Лимнологический институт СО РАН, <sup>3</sup>Институт геохимии им. А.Н. Виноградова СО РАН, <sup>4</sup>Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, <sup>5</sup>ГОУ ВПО Иркутский Государственный университет, <sup>6</sup>ГУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск.*

Анализировали структурные изменения мембран митохондрий печени при развитии алиментарной дислиппротеидемии на самцах крыс линии «Вистар». Изучены группы: модель (атерогенная диета: 1 г холестерина и 0,2 г метилтиоурацила на 1 кг веса) и контроль. Изучали липидный спектр, активность аминотрансфераз плазмы крови. Очищенную фракцию митохондрий печени исследовали с применением электронной трансмиссионной и атомно-силовой микроскопии. Методом полуколичественной ПЦР изучали изменения содержания мтДНК в плазме крови. На 135 сутки эксперимента у крыс с дислиппротеидемией регистрировали возрастание индекса атерогенности в 13,6 раз по сравнению с группой контроля ( $p_u < 0,05$ ), 1,6-кратное увеличение активности аланин-аминотрансферазы крови, характерное для цитолитических процессов в печени крыс. Анализ митохондриальной фракция печени крыс с моделью установил уменьшение количества (55%), и деструкцию крист (0,5%), вакуолизацию (15%) и набухание (10%) митохондрий. Показано уменьшение площади мембранных доменов (в 2,5 раза) митохондрий печени животных с моделью увеличивалась степень средней (в 2 раза) и максимальной (в 1,9 раза) рельефности поверхности мембран ( $p_u < 0,05$ ). Регистрируемые изменения архитектоники мембран митохондрий являются следствием изменения их липидного состава и активизации процессов перекисного окисления липидов. Полуколичественный ПЦР-анализ содержания свободной митохондриальной ДНК плазмы не позволил выявить значимых различий между экспериментальной и контрольной группами животных, что предопределяет необходимость использования в данном исследовании количественной ПЦР в реальном времени. Выявленные изменения предопределяют поиск генных и клеточных митоспецифичных протективных технологий при дислиппротеидемии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине». Проект 21.15.*

## **Антиоксиданты в лечении и профилактике катаракты и возрастной макулярной дегенерации. Перспективность экспериментальных исследований**

Н.Г.Колосова

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

Основная причина снижения и потери зрения у людей старшего возраста - возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и катаракта. Замена хрусталика остается единственным способом лечения катаракты, технологический уровень которого растёт вместе со стоимостью. Необходимость создания эффективных терапевтических способов воздействия на катаракту и ВМД очевидна и объясняет появление на рынке новых и новых препаратов. Среди них лидируют антиоксиданты (АО), применение которых основано на участии окислительного стресса в патогенезе старения и связанных с ним заболеваний. Но рандомизированные клинические исследования показали неспособность АО предупреждать ВМД и катаракту и отсутствие доказательств их лечебных эффектов, а по последним данным (>2008, Jonson, 2010), повышенный приём витамина Е и β-каротина даже повышает риск их развития. Это диктует необходимость экспериментальных исследований с использованием биологических моделей, пример которых - крысы OXYS. Катаракта и ретинопатия, аналогичная ВМД у людей, развиваются у них как проявления преждевременного старения и воспроизводят клинические и морфологические проявления этих заболеваний. Используя крыс OXYS, мы показали, что эффективность природных соединений в профилактике катаракты и ВМД прямо не связана с их антиоксидантной активностью, но зависит от способности нормализовать кровоток в сосудах хориоидеи и восстанавливать структурно-функциональные характеристики ретинального пигментного эпителия. Так, обладающий высокой антирадикальной активностью астаксантин в профилактике катаракты и ВМД был не более эффективен, чем лютеин, зексантин, витамин Е и экстракт черники. Дигидрокверцетин, повышая эффективность комплекса природных соединений, малоэффективен как монопрепарат. Доказан уникальный терапевтический потенциал митохондриально-адресованного антиоксиданта 10-(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфония (SkQ1): его способность в наноконцентрациях не только предупреждать и/или задерживать катаракты и ВМД, но и снижать выраженность уже развитых патологических изменений хрусталиков и сетчатки вплоть до полного их исчезновения. Результаты этой работы легли в основу создания ветеринарного препарата, эффективность которого подтверждена в испытаниях на домашних животных, в настоящее время завершается 1 стадия клинических испытаний.

*Работа поддержана президиумом РАН (проект 21.13) и НИИ митоинженерии при МГУ.*

### **Характеристика функций симпатoadренальной системы в генетической модели стресс-чувствительной артериальной гипертензии**

А.Л. Маркель, Л.А. Федосеева, Е.В. Антонов, М.А. Рязанова, Т.О. Пыльник, С.Э. Смоленская, О.Е. Редина, Л.Н. Иванова

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

В настоящее время можно говорить о двух «конкурирующих» гипотезах происхождения гипертонической болезни (ГБ). Согласно одной из них (А. Гайтон), развивается представление о центральной роли почки в возникновении ГБ. Следствием широкого признания модели Гайтона стало то, что большинство исследований сосредоточились на изучении почечных функций при ГБ. Позднее безоговорочное признание центральной роли почки в регуляции АД стало подвергаться сомнениям. Утверждается, что почечный контроль водно-солевого баланса не является единственным фактором долговременной регуляции АД и что в модели Гайтона неоправданно переоценена роль почки и регуляции объема жидкости в контроле базального АД. Очевидно, необходимо создание альтернативных гипотез, в которых бы учитывалась активность симпатической нервной системы, оказывающей существенное влияние на АД независимо от изменения объема циркулирующей крови. В этом отношении оригинальная генетическая модель стресс зависимой артериальной гипертензии – крысы линии НИСАГ - может оказаться полезной. Дело в том, что проделанные нами ранее попытки обнаружить нарушения почечных функций, которые могли бы привести к повышению АД у крыс НИСАГ, не увенчались успехом. В то же время, выполненные нами разносторонние исследования, имеющие целью оценить состояние симпатoadренальной системы, показали, что включение симпатической нервной системы в патогенез артериальной гипертензии у крыс НИСАГ не вызывает сомнений. Симпатическая активность была оценена практически на всех уровнях организации симпатической нервной регуляции. Показано, что уже в 1,5 месячном возрасте количество мРНК гена альфа1А адренорецепторов ( $\alpha 1A$ -AR) в лобной коре интактных крыс НИСАГ повышено. Через эти рецепторы реализуются стимулирующие эффекты норадреналина как в мозге, так и на периферии. Можно предположить, что повышенная экспрессия  $\alpha 1A$ -AR в лобной коре крыс НИСАГ является фактором, способствующим увеличению их реакции на стресс. Кроме того, выявлен достоверно повышенный уровень  $\alpha 1A$ -AR-мРНК в миокарде крыс НИСАГ, что может играть существенную роль в формировании гипертрофии сердца, сопровождающей ГБ. Наконец, в почке крыс линии НИСАГ показано снижение уровня мРНК гена  $\alpha 2A$ -AR. Активация этих рецепторов ингибирует выброс норадреналина из симпатических окончаний, а снижение экспрессии  $\alpha 2A$ -AR, наоборот, способствует симпатической стимуляции органа. Таким образом, включение почки в патогенез артериальной гипертензии можно рассматривать как явление вторичное по отношению к повышенной симпатической стимуляции. Обнаружены и другие признаки повышения симпатической нервной активности у крыс НИСАГ, свидетельствующие в пользу того, что эти изменения могут служить в качестве первичных звеньев патогенеза той формы гипертензии, которую характеризуют как стресс зависимую.

## Природные ДНК-гидролизующие антитела крови больных клещевым энцефалитом

Пархоменко Т.А.<sup>1,2</sup>, Бунева В.Н.<sup>1,2</sup>, Невинский Г.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

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

Природные каталитически активные антитела обнаруживают при ряде аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, рассеянный склероз и др.), а также при некоторых вирусных инфекциях (гепатит, ВИЧ-инфекция), в то время как антитела из крови здоровых доноров либо не обладают каталитической активностью, либо она крайне низкая. Очевидно, что наработка абзимов имеет место при нарушении иммунного гомеостаза. Вопрос о возможной роли каталитически активных антител в патогенезе заболеваний остается дискуссионным, и для ответа на него необходимо детальное исследование свойств абзимов.

Целью данной работы являлось исследование каталитически активных АТ из крови больных клещевым энцефалитом (КЭ). Определена относительная ДНК-гидролизующая активность 15-ти препаратов IgG, выделенных из сыворотки крови больных КЭ. Показано, что она сильно варьирует от пациента к пациенту, но большинство препаратов (91%) обладают детектируемым уровнем активности. Показано выполнение критериев доказательства принадлежности каталитической активности непосредственно антителам. С помощью аффинной хроматографии на ДНК-целлюлозе IgG были разделены на несколько субфракций, обладающих различным сродством к ДНК и разным уровнем ДНКазной активности. Определены кинетические параметры гидролиза суперскрученной ДНК плазмиды IgG из разных пиков хроматографии. Проведено исследование металл-зависимости реакции гидролиза ДНК препаратами IgG. Показано, что поликлональные ДНК-абзимы теряли активность в присутствии ЭДТА и после диализа против ЭДТА, однако могли быть активированы добавлением некоторых ионов двухвалентных металлов, причем уровень активности уменьшался в порядке:  $Mn^{2+}+Ca^{2+} \geq Mn^{2+}+Mg^{2+} \geq Mn^{2+} \geq Mg^{2+}+Ca^{2+} \geq Co^{2+} \geq Mg^{2+} > Ca^{2+}$ .

*Работа поддержана Программами фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» №21.16 и «Молекулярная и клеточная биология» №22.7, грантами РФФИ №№ 10-04-00387, 10-04-00281, 09-04-00804 и Аналитической ведомственной целевой программой «Развитие научного потенциала высшей школы» 2.1.1/5580.*

## **Взаимодействие FCRLA с IgM, IgG и IgA в эндоплазматическом ретикулуме В-лимфоцитов**

С.В. Кулемзин<sup>1</sup>, Т. Santiago<sup>2</sup>, А.М. Наякшин<sup>1</sup>, Н.А. Чикаев<sup>1</sup>, О.Ю. Волкова<sup>1</sup>, Л.В. Мечетина<sup>1</sup>, Е.С. Решетникова<sup>1</sup>, С.В. Гусельников<sup>1</sup>, К.О. Баранов<sup>1</sup>, L. Hendershot<sup>3</sup>, P. Burrows<sup>2</sup>, А.В. Таранин<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*University of Alabama at Birmingham, USA*

<sup>3</sup>*St. Jude Children's Research Hospital, USA*

В ходе созревания В-лимфоцитов в антитело-секретирующие клетки происходит переключение с синтеза мембранных форм иммуноглобулинов (mIg) на синтез секретлируемых форм (sIg). Известно, что соотношение mIg/sIg регулируется на пост-трансляционном уровне, однако механизмы такой регуляции остаются неизвестными. Ранее мы показали, что FCRLA, один из членов FcR-семейства Ig-связывающих поверхностных белков, является внутриклеточным фактором и преимущественно накапливается в эндоплазматическом ретикулуме антиген-активированных В-лимфоцитов. Результаты биохимического анализа и совместного иммунофлуоресцентного окрашивания с маркерами ЭР и аппарата Гольджи, показали что FCRLA локализуется в люмене ЭР в виде ассоциируемого с мембраной белка и входит в состав комплекса размером около 500 кДа. Иммунопреципитация FCRLA-содержащего комплекса из В-клеточных линий, продуцирующих различные классы иммуноглобулинов, показала, что этот белок взаимодействует с IgM, IgG и IgA. В клеточных линиях, продуцирующих одновременно mIgM и sIgM, FCRLA был обнаружен только в комплексе с секреторной формой  $\mu$  цепи. Полученные данные указывают, что FCRLA является фактором, принимающим участие в контроле сборки/деградации молекул иммуноглобулинов и регуляции синтеза mIg и sIg в активированных В-лимфоцитах.

*Работа поддержана грантом 21.24 Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».*

## Влияние внеклеточных ДНК опухолевого происхождения на метилирование генома первичных клеток человека

Скворцова Т.Э., Лебедева А.О., Морозкин Е.С., Власов В.В., Лактионов П.П.

*Институт Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН, Новосибирск*

Показано, что внеклеточные ДНК (внДНК) онкотрансформированных клеток могут индуцировать трансформацию нормальных клеток. Поскольку короткие метилированные олигонуклеотиды могут ингибировать экспрессию генов, индуцируя метилирование *de novo*, можно предположить, что аберрантно метилированные внДНК (мет-внДНК) опухолевых клеток также способны менять рисунок метилирования генома здоровых клеток.

Целью исследования являлось изучение трансформирующего потенциала мет-внДНК опухолевых клеток: их стабильность; транспорт в первичные клетки и влияние на метилирование геномной ДНК этих клеток.

В качестве клеточной модели мы использовали первичные эндотелиоциты (HUVeC) и фибробласты (HGF) человека. Донором мет-внДНК служили ДНК из супернатанта клеток HeLa. В качестве ДНК-мишени был выбран фрагмент гена опухолевой супрессии RARbeta2 (Genbank X56849: 924 – 1117), содержащий 13 CpG-сайтов. Концентрацию экзогенной внДНК определяли при помощи количественной TaqMan ПЦР для фрагмента гена HPV18, присутствующего в геноме HeLa. Концентрацию метилированной формы гена RARbeta2 определяли методом ПЦР в режиме реального времени, специфичной к метилированию (после предварительной бисульфитной модификации ДНК). Профиль метилирования отдельных участков выбранного фрагмента гена в составе геномной и внеклеточной ДНК определяли при помощи пиросеквенирования (PSQ 96MA).

Показано, что внДНК клеток HeLa стабильна в супернатантах первичных клеток: после 24 ч остается 40% добавленной ДНК (количество сопоставимое с концентрациями внДНК в крови раковых больных). Экзогенная внДНК клеток HeLa способна связываться с клеточной поверхностью и проникать внутрь первичных клеток. Мет-внДНК HeLa, по-видимому, не способны индуцировать изменения рисунка метилирования ДНК первичных клеток: методами МС-ПЦР и пиросеквенирования показано, что инкубация кондиционной среды клеток HeLa с культурами HUVeC и HGF, не вызывает изменения профиля метилирования исследованной области гена RARbeta2.

*Работа поддержана программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине».*

## Ответ на окислительный стресс у больных шизофренией

Смирнова Л.П.<sup>1</sup>, Логинова Л.В.<sup>2</sup>, Фаттахов Н.С.<sup>2</sup>, Бунева В.Н.<sup>3</sup>, Федорова О.С.<sup>3</sup>, Иванова С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*НИИ психического здоровья СО РАМН, Томск*

<sup>2</sup>*Сибирский государственный медицинский университет, Томск*

<sup>3</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

В последнее время изучение проблемы патогенеза заболеваний обогатилась раскрытием механизма повреждения клеточных структур. Повсеместное распространение синдрома активации свободнорадикального окисления привело к появлению термина «свободнорадикальные болезни», к которым относят более 100 различных патологий, в число которых входит и шизофрения. Дисбаланс дофамино-глутаматного гомеостаза при шизофрении приводит к развитию окислительного стресса (ОС) на организменном уровне. Но молекулярные механизмы реализации клеточных эффектов и причинно-следственные связи остаются неясными. **Целью** нашей работы явилось изучение параметров характеризующих ОС в крови больных шизофренией и здоровых лиц. Объектом исследования служила кровь 40 здоровых людей и 70 больных шизофренией. Все больные проходили лечение в клиниках НИИ психического здоровья СО РАМН, г. Томска. Определяли активность антиоксидантных ферментов, уровень окисленного и восстановленного глутатиона, ДНКазную активность сыворотки крови, проведён MALDI-TOF масс-спектрометрический анализа белков плазмы крови.

В результате исследований выявлено, что низкий уровень восстановленного глутатиона, и повышенное содержание окисленного коррелировали с низкой активностью глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы у больных шизофренией. Активность глутатионпероксидазы и каталазы у больных была выше, чем у здоровых.

В плазме крови больных шизофренией обнаружен белок метаботропного глутаматного рецептора. Показано, что длительная активация метаботропных глутаматных рецепторов приводит к усилению NMDA-зависимой генерации активных форм кислорода в клетке. Выявление в плазме крови больных шизофренией серин-треониновая протеинкиназы и белка её рецептора коррелирует с наличием у этих больных выраженной ДНК-азной активности. Показана также активация серин-треониновой протеинкиназы при выраженном ОС. Таким образом, наличие у больных шизофренией ярко выраженной картины активации ОС подтверждено соответствующими изменениями в протеомном составе плазмы крови больных шизофренией.

## **Ингибирующее действие внеклеточной ДНК на дцРНК-зависимую секрецию интерлейкинов первичными фибробластами человека**

А.В. Черепанова, А.В. Бушуев, А.В. Таранин, В.В. Власов, П.П. Лактионов

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Паттерн-распознающие рецепторы (PRRs), такие как Toll-like, RIG-I-like рецепторы и цитоплазматические рецепторы дцДНК, могут связывать нуклеиновые кислоты (НК) и активировать иммунный ответ. Наряду с бактериальными и вирусными НК, свободные и связанные с клеточной поверхностью внеклеточные НК также поглощаются клетками, могут взаимодействовать с PRRs и обладать иммуномодулирующим действием.

Целью представленной работы является исследование иммуномодулирующего действия свободных и связанных с поверхностью клеток ДНК, на первичные фибробласты человека (GF). Внеклеточная ДНК, наряду с геномной и плазмидной ДНК, не влияет на секрецию ИЛ-6 и ИЛ-8 в широком диапазоне концентраций (от 10 нг/мл до 10 мкг/мл). Стимуляция клеток лигандом TLR3 poly(I:C) ингибируется под действием ДНК, причем связанная с клеточной поверхностью внеклеточная ДНК почти в три раза эффективнее ингибирует poly(I:C)-активированную секрецию интерлейкинов, чем геномная ДНК. Для исследования сиквенс-специфичности процесса ингибирования poly(I:C)-активированной секреции интерлейкинов мы использовали одноцепочечные и двуцепочечные дезоксирибоолигонуклеотиды (ОДН) различной последовательности. Были выявлены ОДН, обладающие выраженным ингибирующим действием. Показано, что основной внутриклеточной мишенью таких ОДН является белковый комплекс Ku70/80, роль которого в регуляции клеточного ответа на poly(I:C) не известна и требует дополнительного исследования.

Полученные данные свидетельствуют о том, что внеклеточные ДНК могут выступать в роли модуляторов противовирусного иммунного ответа, а обнаруженные олигонуклеотиды могут быть использованы в качестве ингибиторов дцРНК-зависимой секреции провоспалительных интерлейкинов.

*Работа поддержана программой «Фундаментальные науки – медицине», Междисциплинарным интеграционным проектом СО РАН №35, грантом РФФИ (09-04-01068-а), Фондом содействия отечественной науке, Лаврентьевским грантом для молодых ученых СО РАН (2010-2011).*

## Полиреактивность природных иммуноглобулинов молока человека

Седых С. Е., Невинский Г. А.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

В настоящее время получены полиреактивные моноклональные антитела, связывающиеся с ауто- и неаутоантигенами разнообразной химической природы. Показано, что до 20% В-лимфоцитов периферической крови синтезируют полиреактивные антитела, и в крови здоровых доноров присутствуют как низкоаффинные полиреактивные, так и высокоаффинные монореактивные иммуноглобулины.

В данной работе исследованы каталитически активные антитела (абзимы), полученные из молока человека. Анализ электрофоретически гомогенных препаратов IgG и sIgA молока показал наличие фракций антител, обладающих высокими уровнями каталитических активностей (ДНКазной, амилолитической, нуклеотид фосфатазной) и связывающихся с высоким сродством с аффинными сорбентами.

Ферменты способны катализировать только один тип химической реакции, который реализуется только в случае специфического субстрата. Все неспецифические лиганды могут связываться с ферментами, выступая в качестве ингибиторов, активаторов или нейтральных по отношению к ферменту соединений, но не подвергаются превращению.

Известно, что полиреактивность иммуноглобулинов может быть обусловлена образованием димеров IgG по механизму анти-идиотипической сети Эрне, лабильностью антиген-связывающего центра и обменом HL-фрагментами IgG4.

В данной работе впервые доказана каталитическая полиреактивность абзимов. Предположено, что каталитическая полиреактивность природных IgG и sIgA, полученных из молока человека, является следствием обмена HL-фрагментами или легкими цепями. В случае sIgA вероятно также образование химерных молекул из мономеров IgA с различными активными центрами.

*Работа поддержана Программами фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» №21.16 и «Молекулярная и клеточная биология» №22.7, грантами РФФИ №№ 10-04-00387, 10-04-00273, 10-04-00281 и Аналитической ведомственной целевой программой «Развитие научного потенциала высшей школы» 2.1.1/5580.*

## **Ангиогенез у крыс после ведения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения**

Майбородин И.В., Матвеева В.А., Якимова Н.В., Шевела А.И., Бабко А.Н.,  
Морозов В.В., Шевела А.А.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Методами световой микроскопии изучали реакцию тканей крыс на введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения (АМСККП), трансфицированным геном GFP, в культуральной среде и на материалах из биодеградируемого полигидроксиалканата (ПГА).

Обнаружено, что через 1 неделю после введения АМСККП в рубец маточного рога справа (2 месяца после перевязки) в нем присутствовали крупные группы кровеносных сосудов, такие группы сосудов не были найдены в рубце на противоположной стороне. При исследовании неокрашенных срезов в отраженном ультрафиолетовом свете было обнаружено достаточно яркое зеленое свечение в эндотелии и наружной оболочке сосудов только на стороне инъекции АМСККП.

Спустя 4 суток после введения АМСККП на ПГА в различных тканях (париетальная брюшина, подкожно-жировая клетчатка, мышцы бедра) присутствовали светящиеся клетки как единичные, так и группами, кроме того наблюдалось формирование кольцевидных структур (молодых сосудов) из таких клеток. На 12 сутки во всех участках имплантации в тканях вокруг ПГА были найдены большие группы клеток со светящейся цитоплазмой и отмечено четкое формирование кровеносных сосудов, все структуры которых были образованы из крупных клеток со светящейся цитоплазмой и темным ядром.

Сделано заключение, что АМСККП после введения в различные ткани участвуют в формировании кровеносных сосудов. Экспрессия гена GFP не только в эндотелии сосудов, но и в их наружных оболочках указывает на то, что возможно дифференцирование АМСККП как в эндотелиальном, так и в перичитарном направлениях.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы Фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине» (проект №21.31).*

**Модифицированные дендритные клетки: поиск корреляции между источником антигена и способностью дендритных клеток запускать противоопухолевый ответ**

О.В. Марков<sup>1</sup>, Н.Л. Миронова<sup>1</sup>, В.П. Николин<sup>2</sup>, Н.А. Попова<sup>2</sup>, М.А. Зенкова<sup>1</sup>, В.В. Власов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

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

В терапии онкологических заболеваний широкое применение получили методы, основанные на активации иммунной системы, обладающие специфической направленностью. Одними из основных объектов, применяющихся в качестве активаторов иммунной системы, являются дендритные клетки (ДК), способные специфически инициировать и регулировать иммунный ответ. При развитии опухолевых процессов часто наблюдается снижение иммунного статуса организма. Опухолевые клетки, подобно некоторым инфекционным агентам, могут избегать иммунных реакций организма и использовать ДК в своих целях. Таким образом, восстановление действенного противоопухолевого иммунного ответа при помощи ДК является перспективным подходом, позволяющим повысить эффективность терапии неоплазий.

В работе исследовали способность ДК активировать антиген-специфические цитотоксические лимфоциты *in vitro* и запускать противоопухолевый ответ *in vivo*. В качестве источника антигенов использовали мРНК гена MDR1 человека, кодирующего белок Р-гликопротеин, обуславливающий устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии, суммарную РНК из клеток RLS<sub>40</sub>, гиперэкспрессирующих Р-гликопротеин, а также суммарную РНК и лизат клеток опухоли мышей Кребс-2. Показано, что эффективность цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) мыши, активированных *in vitro* под действием ДК, нагруженных источником множества антигенов, в 1.4 раза выше, чем эффективность ЦТЛ, активированных под действием ДК, нагруженных источником одного антигена. Исследование иммуногенности ДК мыши *in vivo* на модели опухоли Кребс-2 позволило выявить, что введение ДК, трансфицированных суммарной РНК клеток опухоли, на 4 день после трансплантации опухоли вызывает замедление скорости роста в 1.8-2 раза относительно контроля, что сопровождается усиленной пролиферацией клона CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а также повышением продукции ИФН- $\gamma$  в 2.8 раза относительно контроля.

*Работа поддержана программой фундаментальных исследований президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине» (проект №21-19), грантом РФФИ №08-04-00753 и Интеграционным грантом СО РАН №15.*

*Секция 3*

*Новые материалы для медицины*

**Физико-химические и биологические аспекты формирования микродуговых кальцийфосфатных покрытий на наноструктурном титане для коррекции повреждений костной ткани**

Шаркеев Ю.П.<sup>1</sup>, Легостаева Е.В.<sup>1</sup>, Князева А.Г.<sup>1</sup>, Терлеева О.П.<sup>2</sup>, Хлусов И.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск*

<sup>2</sup>*Институт неорганической химии им. А.В.Николаева СО РАН, Новосибирск*

<sup>3</sup>*НОЦ “Биосовместимые материалы и биоинженерия” при Томском политехническом университете и Сибирском государственном медицинском университете, Томск*

Выполнены экспериментальное и теоретическое исследования процесса формирования кальцийфосфатных покрытий на полужонке из наноструктурного титана и моделирование искусственных микротерриторий для дифференцировки стволовых клеток в костную ткань. Исследовано влияние вариантов токовых режимов микродугового оксидирования на физико-химические и биологические свойства покрытий. Показано, что кальцийфосфатные покрытия, нанесенные в электролитах, содержащих кальций в растворенной форме, имеют преимущества по фазовому и элементному составу. Покрытия, нанесенные в электролите на основе ортофосфорной кислоты с гидроксилapatитом, имеют преимущества по адгезионной прочности и шероховатости. С целью повышения доли гидроксилapatита в кальцийфосфатных покрытиях изучены возможности дополнительного осаждения фосфатов кальция.

Предложена математическая модель, описывающая процессы в электролитической ванне с электролитом сложного химического состава, содержащего взвешенные частицы, и рост покрытия при микродуговом оксидировании. Показано, что концентрация ионов в жидкой фазе увеличивается с ростом разности потенциалов.

Выполнен анализ роли физико-химических факторов покрытий с известными параметрами поверхности в регуляции остеогенной дифференцировки стромальных стволовых клеток и продукции костного матрикса. Выявлено, что в условиях контакта фибробластоидных клеток с кальцийфосфатными покрытиями шероховатость является ведущим параметром искусственных микротерриторий на поверхности покрытий, способствующих *in vitro* остеогенной дифференцировке на клеточно-тканевом уровне.

Полученные результаты были использованы при разработке конструкций дентальных винтовых внутрикостных имплантатов. Завершены клинические испытания имплантатов с положительным результатом.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект № 21.5), РФФИ (08-03-00960а и 09-04-00287а) и ГК № 02.512.11.2285.*

### **Разработка научных основ синтеза нового антисептического материала на основе электроположительных нановолокон и изучение его антимикробных свойств**

Лернер М.И., Сваровская Н.В., Пехенько В.Г., Глазкова Е.А., Давыдович В.И., Ложкомоев А.С.,  
Домашенко В.В., Тихонова И.Н., Бакина О.В., Астафуров С.В., Крыжевич Д.С.

*Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск*

Вопросами поиска и разработки антисептических препаратов занимаются во всем мире. Однако, как показывает многолетний опыт применения антисептиков и антибиотиков, поиски новых средств среди различных групп химических веществ в длительной перспективе не решают проблему образования резистентных популяций микроорганизмов. В связи с чем требуются новые альтернативные подходы к созданию антисептических материалов. Целью проекта является разработка научных основ синтеза электроположительного наноструктурного материала из нанопорошков алюмонитридной композиции для сорбции микроорганизмов и изучение его антимикробных свойств.

Антисептический перевязочный материал обладает высокими впитывающими и сорбционными характеристиками, способен поглощать экссудат из ран и удерживать патогенные микроорганизмы. Кроме того, перевязочный материал препятствует попаданию микроорганизмов в рану, позволяет поддерживать в ране оптимальный влажностный режим. Исследования антимикробных свойств перевязочного материала в отношении патогенной микрофлоры раневой поверхности, которые проводили на белых беспородных половозрелых крысах, показали, что при использовании разработанного перевязочного материала наблюдается снижение бактериальной обсемененности раневых поверхностей при заражении синегнойной палочкой на 3-4 сутки. При инфицировании ран стафилококком использование материала вызвало тенденцию к снижению бактериальной обсемененности.

Антибактериальная способность перевязочного материала по отношению к возбудителям гнойно-воспалительных процессов (стафилококк, синегнойная палочка) делает возможным его использование в качестве ранозаживляющего, антибактериального средства в гнойной хирургии. Разработанный перевязочный материал уменьшает период заживления раны по сравнению с марлевой повязкой и ускоряет санацию инфицированной раны, оказывая положительное влияние на процессы регенерации тканей в ране.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН 21.17*

## Кристаллическая модификация наночастиц двуокиси титана определяет структурные характеристики реакции клетки

Рябчикова Е.И.<sup>1</sup>, Мазуркова Н.А.<sup>2</sup>, Шикина Н.В.<sup>3</sup>, Исмагилов З.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

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

<sup>3</sup> *Институт катализа СО РАН, Новосибирск*

Нанотехнологии и наночастицы стали неотъемлемой частью современной цивилизации и стремительно внедряются в различные сферы деятельности человека. Значительную долю наночастиц, производимых в промышленных и научных целях, составляют небиodeградируемые, созданные на основе различных металлов. Созданные искусственно наночастицы, содержащие золото, серебро, двуокись титана (TiO<sub>2</sub>), железо и другие металлы, представляют собой агенты, эволюционно новые для живой клетки, что остро ставит вопрос об их безопасности. Опубликовано большое количество работ, посвященных изучению токсичности разных «металлических» наночастиц на уровне организма, отдельных органов и культур клеток, однако механизмы взаимодействия наночастиц с отдельной клеткой и её структурами не изучены. Целью данного исследования явилось изучение взаимодействия наночастиц TiO<sub>2</sub> одного размера (4-5 нм), но разных кристаллических модификаций (аморфная, анатаз, брукит, рутил) с клетками культуры MDCK и Vero.

Изучение жизнеспособности клеток с помощью трипанового синего выявило токсическое действие всех форм TiO<sub>2</sub> на клетки обеих культур, однако уровень повреждения различался при воздействии разных кристаллических модификаций. Электронномикроскопическое исследование позволило установить наличие прямого контакта частиц TiO<sub>2</sub> аморфной формы, анатаза и брукита с плазматической мембраной и выявить различия изменений структуры клеток, связанные с кристаллической модификацией реагента. Аморфные наночастицы и анатаз проникали вглубь клетки посредством заполнения складок и инвагинаций плазматической мембраны, тогда как брукит локализовался на поверхности клеток и вызывал их округление. Особенностью взаимодействия анатаза с клетками являлось его связывание с «опушенными» пузырьками, являющимися начальной стадией рецепторного эндоцитоза. Наночастицы рутила формировали агрегаты размером до 5 мкм, которые выявлялись в вакуолях.

*Работа выполнена в рамках проекта №2.1.1/5642 Программы «Развитие научного потенциала высшей школы».*

### **Влияние химического состава и морфологии поверхности никелида титана на пролиферативные свойства мезенхимальных стволовых клеток *in vitro***

Матвеева В.А.<sup>1</sup>, Лотков А.И.<sup>2</sup>, Мейснер Л.Л.<sup>2</sup>, Артемьева Л.В.<sup>1</sup>, Матвеев А.Э.<sup>1</sup>, Юн Т.Э.<sup>1</sup>, Тикунова Н.В.<sup>1</sup>, Морозова В.В.<sup>1</sup>, Мейснер С.Н.<sup>2</sup>, Арышева Г.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup> *Институт физики прочности и материаловедения СО РАН*

Известно, что эффективными методами улучшения биосовместимости изделий из никелида титана для микрохирургии являются методы направленного изменения физико-химических и механических свойств поверхностных слоев, например ионно- и электроннолучевой модификации, нанесения тонких покрытий из биотолерантных химических элементов или композитов. При использовании этих методов часто требуется специальная подготовка поверхности, которая включает в себя несколько последовательных этапов – травление, механическую шлифовку, электролитическую полировку поверхности. Детальных исследований влияния перечисленных поверхностных обработок, в отдельности или в их комбинациях, на свойства биосовместимости никелида титана в литературе мало.

Исследование влияния на пролиферацию культуры мезенхимальных стволовых клеток и оценки цитотоксичности поверхностей образцов никелида титана, подготовленных специальными механическими и электрохимическими методами и различающихся морфологией и шероховатостью, показало, что образцы сплава на основе никелида титана не оказывают токсического действия на мезенхимальные стволовые клетки крысы (МСК). При культивировании в присутствии тестируемых материалов или на их поверхности клетки сохраняли жизнеспособность, адгезивные, морфологические свойства и способность к пролиферации *in vitro*, что подтверждено следующими методами: подсчет клеток в камере Горяева, МТТ, проточная цитометрия, световая и флуоресцентная микроскопии. Обнаружено, что морфология и шероховатость поверхности образцов данного сплава с размером структурного элемента 30÷100 мкм более оптимальны для пролиферации МСК, чем морфология и шероховатость поверхности образцов с размером структурного элемента 5÷10 мкм.

*Работа выполнена при поддержке Сибирского отделения РАН (междисциплинарный проект №57).*

## **Выделение редких популяций клеток, основанное на использовании микроканальных кремниевых матриц**

Вайнер О.Б.<sup>1</sup>, Запорожченко И.А.<sup>1</sup>, Романов С.И.<sup>2</sup>, Пышный Д.В.<sup>1</sup>, Пышная И.А.<sup>1</sup>, Дмитриенко Е.В.<sup>1</sup>,  
Лактионов П.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup> *Институт физики полупроводников СО РАН, Новосибирск*

Способы, позволяющие быстро и недорого выделять редкие жизнеспособные клетки из биологических жидкостей представляют особый интерес для диагностической медицины. В частности, такие способы востребованы для выделения редких клеток из периферической крови, например, циркулирующих клеток опухолей или клеток плода из материнской крови. Такие циркулирующие клетки могут быть использованы для анализа хромосомных aberrаций, а методология их выделения позволяет не только перейти к малоинвазивной онкодиагностике, но и получать принципиально новые диагностические данные (оценка генетического профиля, метастатического потенциала, лекарственной устойчивости, и т.д.).

Целью нашей работы являлась разработка метода выделения редких циркулирующих клеток, основанного на использовании микроканальных кремниевых матриц (МКМ) в качестве прецизионных размер-селективных и/или маркер-селективных клеточных фильтров.

Были разработаны методы модификации поверхности кремниевых матриц лигандами белковой природы, а также способы детекции плодных и онкотрансформированных клеток, основанные на использовании количественной ПЦР. Изготовлено микрофлюидное устройство и найдены условия эффективной размер-специфичной и рецептор-специфичной сепарации клеток, позволяющие получать жизнеспособные клетки, а именно давление, концентрация клеток, объем клеточной массы. Экспериментально показано, что разработанная методология позволяет выделять из крови онкологических больных циркулирующие клетки опухолей, а из материнской крови клетки плода. Таким образом, предложенный способ клеточной сепарации может найти применение в клинической диагностике.

## Биокомпозитные Са/Р микроплазменные покрытия. Влияние параметров процесса на свойства Са/Р покрытий

Терлеева О.П.<sup>1</sup>, Миронов И.В.<sup>1</sup>, Шаркеев Ю.П.<sup>2</sup>, Слонова А.И.<sup>1</sup>, Легостаева Е.В.<sup>2</sup>, Рогов А.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт неорганической химии СО РАН*

<sup>2</sup> *Институт физики прочности и материаловедения СО РАН*

Исследован ряд микроплазменных токовых режимов: анодно-катодный с паузой (АК-П), анодный с паузой (А-П) и их комбинации (А-П + АК-П) для получения Са/Р покрытий на титане. Установлено, что длительности (А-П + АК-П) режимов по 5 минут оптимальны для нанесения покрытий толщиной 42-48 мкм. Шероховатость покрытия практически не зависит от длительности АК-П режима и составляет 4,5 – 5,5 мкм. С увеличением длительности АК режима увеличивается адгезия к основе. Составы электролитов включали СаО, Na<sub>2</sub>ЭДТА и Na<sub>6</sub>P<sub>6</sub>O<sub>18</sub>. Реактив Na<sub>6</sub>P<sub>6</sub>O<sub>18</sub> был выбран в качестве источника фосфора. Отмечено, что толщина мало меняется с увеличением концентрации электролита до 4-х раз. Вместо Na<sub>6</sub>P<sub>6</sub>O<sub>18</sub> был проверен Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Покрытия в этом случае имеют более низкую толщину (до 20 мкм) и равномерность. Изучены способы и сделана попытка перевести Са<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в дефектный гидроксилпатит (ГА). Известно, что компактный Са<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в водной среде быстро покрывается очень плотной тонкой пленкой ГА, поскольку ГА существенно меньше растворим в воде, чем Са<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Пленка ГА не позволяет воде проникать внутрь Са<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> и процесс практически прекращается. Са<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в виде мелкодисперсного порошка переходит в ГА полностью. Полученные покрытия представляют собой достаточно компактное и плотное вещество. Эксперименты по переводу Са<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в ГА показали, что процесс также очень быстро прекращается. РФА покрытий показал наличие ГА лишь на грани погрешности. Отсутствие изменений состава раствора и веса пленок свидетельствует о том, что процесс прекратился. Поскольку Са/Р покрытия ранее были проверены на биосовместимость и стволовые клетки достаточно хорошо на них приживались ~ 70-75 %, то вполне возможно, что, по мере того, как клетки используют образовавшийся гидроксилпатит, он мгновенно образуется снова из Са<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> под действием воды в той среде, где растут клетки.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект №21.5) и РФФИ (РФФИ 08-03-00960а).*

*Секция 4*

*Основы таргетной терапии*

## **Модуляция экспрессии генов нейродегенерации и жизнеспособности клеток в мозге фармакологическими воздействиями на мембранные и ядерные рецепторы**

Дыгало Н.Н.<sup>1</sup>, Калинина Т.С.<sup>1</sup>, Меньшанов П.Н.<sup>1</sup>, Толстикова Т.Г.<sup>2</sup>, Шишкина Г.Т.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*Институт органической химии, СО РАН, Новосибирск*

Гибель или выживание клеток головного мозга в различных патологических состояниях во многом зависит от белков - участников апоптозного каскада и нейротрофических процессов. Наиболее важные эти белки включают ключевую протеазу апоптоза (каспаза-3), а также мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Используя разработанную нами тест-систему (Дыгало и др. Патент RU № 2388065 С1 от 27.04.2010) были исследованы эффекты препаратов, влияющих на рецепторы либо клеточной мембраны (альфа2-адренергические рецепторы, альфа2АР), либо на внутриклеточные рецепторы (глюкокортикоидные, GR; минералокортикоидные, MR), на экспрессию генов каспазы-3 и BDNF в отделах мозга. Клонидин - блокатор альфа2АР, а также синтетический стероидный гормон дексаметазон (DX), активирующий GR, и глицирризиновая кислота (GCA), блокирующая разрушение кортикостероидов и за счет повышения уровня эндогенного гормона стимулирующая как GR, так и MR, вводили крысам на 3-й день жизни. У 7-дневных животных после клонидина была снижена экспрессия каспазы-3 в коре и гиппокампе. В гиппокампе был также уменьшен уровень мРНК BDNF, эффект, предотвращаемый совместным с клонидином введением DX. Сами DX и GCA, примененные по отдельности, снижали экспрессию BDNF в гиппокампе и стволовой части мозга. Индуцированные GCA изменения, понижающие жизнеспособность клеток, полностью предотвращались ее совместным введением с клонидином. Таким образом, при совместном применении лиганды ядерных и мембранных рецепторов способны взаимно купировать негативные побочные эффекты их отдельного применения, например, для противодействия воспалительным процессам в мозге и респираторному дистресс-синдрому новорожденных, а также терапии нейродегенеративных патологий. Результаты свидетельствуют о возможности целенаправленного управления экспрессией клинически важных генов адекватной комбинацией фармакологических средств, комплексно воздействующих на разные системы сигнальной трансдукции в клетке.

*Поддержано грантами Программ РАН и СО РАН №93.48 и №26.8.*

## Определение эффективности и токсичности препаратов олигонуклеотидов с помощью тест-системы на основе неонатальных крыс

Калинина Т.С.<sup>1</sup>, Дыгало Н. Н.<sup>1</sup>, Черноловская Е. Л.<sup>2</sup>, Коробейников М.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>3</sup>*Институт ядерной физики СО РАН, Новосибирск*

РНК-интерференция является потенциально одним из наиболее избирательных средств воздействия на патологические процессы, в том числе и на недоступные для лечения средствами традиционной фармакологии. Проблемой является невысокая эффективность РНК-интерференции *in vivo*, что обусловлено низкой стабильностью олигонуклеотидов (siРНК) и недостаточным их поступлением в клетки. Для преодоления этих проблем используют химические модификации siРНК, а также применяют их в комплексе с различными носителями (катионными липидами, олигосахаридами), что, однако, способно индуцировать негативные побочные эффекты. На модели определения эффективности и токсичности препаратов (Дыгало и др. Патент RU №2388065 С1 от 27.04.2010) исследовали возможные побочные эффекты метилирования siРНК и присутствия липофектамина на развитие животных и экспрессию каспазы-3 в мозге. Применение siРНК лишь с липофектаминам заметно снижало у крысят экспрессию гена-мишени GnRH-1 в области локализации гонадотропных нейронов гипоталамуса. Побочным эффектом этого комплекса явилось зависимое от дозы трансфектанта повышение уровня мРНК каспазы-3, достигающее трехкратного уровня по сравнению с контролем. Применение siРНК, защищенных по нуклеазочувствительным сайтам антисмысловой цепи и по всем позициям смысловой цепи с помощью 2'-О-метильных аналогов нуклеотидов, также существенно повышало экспрессию каспазы-3 в мозге по сравнению с siРНК, содержащими аналогичные нуклеотиды без метильных групп. Общепринятые индикаторы токсичности препаратов - нарушение темпов быстрого роста неонатальных животных, задержка формирования у них двигательной активности или локомоторных рефлексов, не проявлялись после как химической модификации siРНК, так и применения ее с липофектаминам. Результаты свидетельствуют о высокой чувствительности тест-системы на основе неонатальных крыс. С помощью определения в этой системе экспрессии генов апоптоза, таких как каспаза-3, возможна оценка токсических эффектов разнообразных препаратов, в том числе, например, и композиций лигандов адренергических рецепторов с адьювантами, которые не выявляются традиционными токсикологическими тестами.

*Работа поддержана грантами РАН № 21.8, 27.66 и РФФИ №08-04-00292.*

## **Липофильные производные анти-MDR1 siРНК: накопление в клетках и биологическая активность**

Н.С. Петрова, М.И. Мещанинова, А.Г. Веняминаова, М.А. Зенкова, В.В. Власов, Е.Л. Черноловская

*Институт Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН, Новосибирск*

Малые интерферирующие РНК (siРНК) являются высокоспецифичными ингибиторами экспрессии генов, однако их применение ограничено низкой эффективностью проникновения в клетки. Конъюгация siРНК с молекулами природного происхождения, которые способны проникать в клетку, может обеспечивать внутриклеточное накопление siРНК. Мы исследовали влияние молекул липофильной природы, присоединенных на 5'-конец смысловой цепи анти-MDR1 siРНК, на эффективность их проникновения в раковые клетки KB-8-5, HEK 293, HepG2 и биологическую активность. Показано, что трансфекционные свойства конъюгатов увеличиваются в ряду: производные siРНК и литохолиевой кислоты < олеинового спирта < олеиламида литохолиевой кислоты < холестерина. Конъюгаты, содержащие остатки холестерина или олеиламида литохолиевой кислоты эффективно проникают в клетки в области концентраций: 1 – 5 мкМ. Обнаружено, что с увеличением длины линкера (0, 3, 6, 12 углеродных атомов), соединяющего липофильный остаток и siРНК, эффективность их проникновения в клетки растет. Биологическая активность липофильных конъюгатов siРНК была исследована на клетках KB-8-5, обладающих фенотипом множественной лекарственной устойчивости. Показано, что биологическая активность коррелирует с эффективностью накопления в клетках. Максимальный эффект оказывала холестерин-содержащая siРНК с аминокислотным линкером: уровень Р-гликопротеина снижался на 60%, количество живых клеток в присутствии винбластина составляло около 45% от контроля.

Таким образом, нами сконструированы производные анти-MDR1 siРНК, способные проникать в клетки без использования трансфекционного агента, ингибировать экспрессию гена-мишени и восстанавливать чувствительность лекарственно-устойчивых раковых клеток человека к цитостатику.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программ фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и «Фундаментальные науки – медицине», НШ – 7101.2010.4, междисциплинарного проекта СО РАН №41, ФЦП 02.512.11.2294 и РФФИ 08-04-01073-а, РФФИ 09-04-12128-офи-м.*

## **Подавление пролиферации раковых клеток человека с помощью siРНК, направленных на гены c-мус, N-мус, Her2, CyclinB1 и PKC**

Акимов И. А., Кабилова Т. О., Зенкова М. А., Власов В. В., Черноловская Е. Л.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Частой причиной неконтролируемой пролиферации клеток человека является повышенный уровень экспрессии генов, кодирующих белки-регуляторы клеточного цикла. В связи с этим, поиск генов-мишеней, подавление экспрессии которых вызовет снижение скорости пролиферации опухолевых клеток, является актуальной задачей. Мы исследовали изменение скорости пролиферации опухолевых клеток человека различного происхождения после специфического подавления в них с помощью siРНК экспрессии генов c-мус, N-мус, Her2, CyclinB1 и PKC. Наши исследования показали, что наиболее эффективное антипролиферативное действие оказывает подавление генов c-мус в клетках KB-3-1, N-мус в IMR-32, CyclinB1 в клетках SK-N-MC и PKC в клетках MCF-7. Данные по селективному окрашиванию живых клеток, мёртвых клеток и клеток в стадии апоптоза свидетельствует о том, что причиной антипролиферативного действия исследуемых siРНК является не гибель клеток, а замедление их деления. Представлялось интересным исследовать как изменяется скорость деления клеток после прекращения действия siРНК и восстановления исходного уровня экспрессии генов-мишеней. Мы обнаружили, что клетки KB-3-1 и MCF-7 полностью восстанавливают скорость деления после реактивации генов Her2, CyclinB1 и PKC (в MCF-7). Скорость деления клеток нейробластомы SK-N-MC после восстановления экспрессии генов Her2 и CyclinB1 остаётся сниженной (35% и 15% от исходного уровня, соответственно). Таким образом, полученные данные показали, что гены Her2 и CyclinB1 являются перспективными мишенями для разработки терапевтических препаратов, предназначенных для лечения нейробластом.

*Работа проводилась при поддержке Президиума РАН - программы фундаментальных исследований "Молекулярная и клеточная биология" и "Фундаментальные науки – медицине", Сибирского отделения РАН - междисциплинарный проект №41, ФЦНТП ГК 02.512.11.2294, программ президента по поддержке научных школ НШ-7101.2010.4.*

## Иммуностимулирующие и противоопухолевые свойства 22-звенной двуцепочечной РНК

Ковтонюк Л.В.<sup>1</sup>, Кабилова Т.О.<sup>1</sup>, Рябчикова Е.И.<sup>1</sup>, Попова Н.А.<sup>2</sup>, Николин В.П.<sup>2</sup>,  
Каледин В.И.<sup>2</sup>, Зенкова М.А.<sup>1</sup>, Власов В.В.<sup>1</sup>, Черноловская Е.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup>Институт Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск

В клетках млекопитающих длинные дцРНК и некоторые короткие интерферирующие siРНК, содержащие определенные мотивы в их последовательности, активируют систему врожденного иммунитета. Иммуностимулирующие свойства нуклеиновых кислот могут быть использованы в противоопухолевой и противовирусной терапии.

Нами получена серия иммуностимулирующих 22-звенных двуцепочечных РНК оригинальной последовательности (исРНК), не имеющих значительной гомологии с мРНК человека. В экспериментах *in vitro* показано, что исРНК эффективно подавляют рост опухолевых клеток человека и индуцируют синтез ИФН- $\alpha$  и цитокинов воспаления ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в адгезивных мононуклеарных клетках крови человека. Исследование иммуностимулирующих свойств исРНК *in vivo* показало, что однократная внутривенная инъекция препарата исРНК в комплексе с трансфектантом вызывает значительное повышение концентрации ИФН- $\alpha$ , но не цитокинов воспаления ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови мыши.

Исследование *in vivo* антиметастатических свойств исРНК на мышах с трансплантированной меланомой В-16 показало, что трехкратные инъекции исРНК значительно снижают количество метастазов в легких, по сравнению с контрольными группами, не получавшими лечения или получавшими инъекции трансфектанта. Исследование противоопухолевых свойств исРНК на мышах с трансплантированной гепатокарциномой G-29 показало, что у мышей, получавших лечение препаратами исРНК, достоверно снижены размер опухоли и количество метастазов в печени по сравнению с контрольной группой мышей, получавшей лечение поли(I:C).

Полученные данные свидетельствуют о том, что исРНК могут стать основой высокоэффективных антипролиферативных, антиметастатических и иммуностимулирующих препаратов противоопухолевой и адьювантной терапии.

*Работа поддержана междисциплинарным интеграционным проектом СО РАН №41, программами фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки-медицине» (проект №21.18), «Молекулярная и клеточная биология» (проект №22.1), грантом администрации Новосибирской области, грантом Лаврентьевского конкурса молодежных проектов СО РАН.*

*Секция 5*

*Новые методы диагностики*

## Молекулярно-генетические исследования вируса бешенства на юге Сибири

Е.М. Полещук<sup>1</sup>, С.Е. Ткачёв<sup>2</sup>, Т.И. Епихина<sup>2</sup>, Г.Н. Сидоров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*НИИ природноочаговых инфекций, Омск;*

<sup>2</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

К 2003 году в России установили распространение 5 основных филогенетических групп классического бешенства (вид *Rabies virus*). В степях и лесостепях России, от европейской части страны до Алтая и Саян, циркулирует общая группа вирусов (группа «С»). В 2003-2006 гг. на юге Восточной Сибири, после 10 лет благополучия, бешенство было выявлено в Тыве, а также впервые выявлен и описан природный очаг в Хакасии и на юге Красноярского края. Предполагалось возникновение на этой территории автономного природного очага бешенства либо расширение границ Западно-Сибирско-Казахстанского очагового региона.

С целью изучения своеобразия Восточно-Сибирских вариантов вируса, на базе Центра Секвенирования ДНК СО РАН (г. Новосибирск) проведено секвенирование нуклеотидных последовательностей гена N от 36 изолятов, полученных в 2008 г. с различных территорий России. В программе MEGA 4.0 выполнили их выравнивание и филогенетический анализ методами NJ и ML. Для сравнения использовали последовательности фрагментов геномов изолятов вируса из Африки, Индии, Японии, США, Монголии, Казахстана, России из базы данных GenBank.

В результате молекулярно-генетического анализа установлено, что вирусы из Красноярского края и Тывы, в пределах установленной ранее группы «С» (индекс поддержки 99%), сформировали отдельную подгруппу (индекс поддержки 83%), совместно с изолятами с территории Монголии. Полагаем, что впервые возникший в 2002 году очаг природного бешенства на юге Красноярского края явился результатом выноса инфекции с территории Монголии через Тыву. Согласно молекулярно-генетическому анализу, ранее вирус бешенства заносился на территорию Тывы также из Монголии. Это явление наблюдалось четырежды с периодичностью 12, 17, и 10 лет. На 4-й раз очаг укоренился и стал функционировать относительно автономно. В остальных подгруппах в группе «С» совместно группируются вирусы с территории Урала, Западной Сибири и Казахстана, а также вирусы, циркулирующие в юго-восточной Европе и Нижнем Поволжье. Вероятно, проникновение близкородственных степных вирусов группы «С» в Западную Сибирь идёт из Казахстана, где расположено ядро очаговой территории, что было установлено ранее. Также, возможно, имеют место обратные миграции бешеных хищников в Казахстан с территории России.

## **Микроделеционный анализ локусов AZF Y-хромосомы при помощи мультиплексной ПЦР с использованием флуоресцентно-меченых олигонуклеотидов**

Тупикин А. Е., Морозов И. В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Проблема бесплодия встречается примерно у 15% супружеских пар, причем примерно половина случаев обусловлена нарушением сперматогенеза у мужчин. Среди генетических причин мужского бесплодия наиболее частыми являются аномалии кариотипа и микроделеции в эухроматиновом участке длинного плеча Y-хромосомы (Yq11). При помощи STS-маркеров на этом участке картированы три неперекрывающихся локуса, ассоциированных с азооспермией (AZFa, AZFb и AZFc), в каждом из которых идентифицированы гены, предположительно считающиеся "факторами азооспермии". Степень нарушения сперматогенеза зависит от положения и размера микроделений, поэтому отсутствие или наличие микроделений имеет прогностическое значение при лечении бесплодия методами вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ). Также информация о наличии микроделений полезна для медико-генетического консультирования пациентов при планировании семьи, поскольку при использовании ВРТ известны случаи передачи микроделений Y-хромосомы от отца к ребенку мужского пола. Для осуществления поиска микроделений и анализа их связи с различными формами бесплодия нами проводится создание банка ДНК бесплодных мужчин с различными нарушениями сперматогенной функции, который насчитывает в данный момент около 300 образцов. Самым распространенным методом детекции микроделений является мультиплексная ПЦР с одновременным использованием в одной реакционной смеси праймеров для нескольких STS-маркеров, фланкирующих три локуса AZF. В настоящей работе мы использовали вариант мультиплексной ПЦР с флуоресцентно-мечеными олигонуклеотидами с последующим анализом продуктов амплификации на автоматическом генном анализаторе. В отличие от стандартной ПЦР данный подход является предпочтительным по ряду причин. Во-первых, чувствительность детекции флуоресцентных меток выше, чем стандартных красителей (бромистый этидий, серебро). Во-вторых, возможность совмещения различных флуоресцентных меток в одной реакции амплификации позволяет анализировать большее количество STS-маркеров, чем в стандартной ПЦР, что позволяет сократить время проведения анализа и затраты на его выполнение.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине».*

## Тандемная масс-спектрометрия - рука помощи неонатальному скринингу

Алексеева И.В.<sup>1</sup>, Коваль В.В.<sup>1</sup>, Федорова О.С.<sup>1</sup>, Цветовская Г.А.<sup>1</sup>, Чикова Е.Д.<sup>1</sup>,  
Лукьянова Т.В.<sup>2</sup>, Сосницкая С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*  
<sup>2</sup>*Медико-генетическая консультация, Новосибирск*

Неонатальный скрининг - массовое обследование новорожденных детей, один из эффективных способов выявления врожденных и наследственных заболеваний, связанных с нарушением метаболизма не только аминокислот, но также и органических и жирных кислот. Техника анализа метаболитов в крови существует уже более 50 лет и основана на ингибировании бактериального роста в присутствии соответствующего метаболита. В настоящее время ей на смену приходит более эффективный и быстрый метод тандемной масс-спектрометрии. Метод масс-спектрометрии, так удачно сочетающий в себе чувствительность и селективность, на сегодняшний день является самым перспективным в идентификации метаболома человека.

В нашей работе для анализа были использованы высушенные на химически инертной бумаге (Whatman 903, Whatman Inc., NJ, USA) пятна крови, которые экстрагировали метанолом, содержащим в качестве внутренних стандартов, изотопномеченные аминокислоты и ацилкарнитины. Супернатант декантировали и упаривали, добавляли бутанол в смеси с 3 М соляной кислотой и нагревали до 65 °С в течение 20 мин для образования бутиловых эфиров аминокислот и ацилкарнитинов, имеющих свободную карбоксильную группу. Масс-спектры записывали в режимах “neutral loss” (NL102) для аминокислот и “precursor ion” (product ion 85) для свободного карнитина и ацилкарнитинов. Исследованы образцы крови 13 пациентов. У двух пациентов подтверждена фенилкетонурия у одного - метилмалоновая ацидемия.

С помощью данного метода на основании анализа пятна крови диаметром 5 мм можно определить более 40 врожденных заболеваний, затрачивая на каждый анализ в целом не более 3 часов. Несмотря на широкий спектр возможностей данной техники, метод все еще нуждается в дальнейшем усовершенствовании для того, чтобы полностью реализовать его потенциал.

*Работа выполнена при поддержке гранта Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №21 «Фундаментальные науки – медицине» (Проект №22).*

## Современный взгляд на генодиагностику фенилкетонурии

Батурина О.А.<sup>1</sup>, Бондарь А.А.<sup>1</sup>, Тупикин А.Е.<sup>1</sup>, Жабин С.Г.<sup>2</sup>, Морозов И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*Зональный перинатальный центр, Новокузнецк*

Фенилкетонурия (ФКУ) – одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний, обусловленное недостаточностью активности фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ). Фенотипическими проявлениями ФКУ являются микроцефалия, судороги, аллергический дерматит, гипопигментация волос, кожи и радужки глаза. Без своевременного лечения больные ФКУ в подавляющем числе случаев имеют выраженную умственную отсталость (идиотию и имбецильность), причем тяжесть заболевания зависит от типа мутации. В частности, известен ряд мутаций гена ФАГ, при которых сохраняются достаточно высокая остаточная активность фенилаланингидроксилазы и, как следствие, почти нормальные умственные способности даже при отсутствии терапии. Поэтому для эффективного лечения необходимо знать тип мутации в гене ФАГ, чтобы обеспечить индивидуальный подход к каждому больному. Информация о типе мутации необходима и при планировании семьи. Точная идентификация наличия и типа мутаций гена ФАГ у родителей позволяет с абсолютной точностью исключить или подтвердить наличие этих мутаций у плода с использованием пренатальной (дородовой) диагностики.

В данной работе были определены мутации больных ФКУ, проживающих на территории Кемеровской области и Приморского края и Якутии. При этом у 15% больных выявлены редкие мутации, обычно не включаемые в список выборочно диагностируемых. Это свидетельствует о необходимости использования универсальных методов, выявляющих все изменения в экзонах гена ФАГ, как при определении генотипа больных ФКУ, так и при выявлении или исключении носительства мутаций, ассоциированных с ФКУ. Единственным методом генодиагностики, позволяющим с абсолютной достоверностью выявлять все мутации гена ФАГ, является прямое определение нуклеотидных последовательностей районов гена, кодирующих белок.

Нами была проведена диагностика носительства мутаций гена ФАГ у семьи, планировавшей рождение ребенка, в которой родственник одного из супругов болен ФКУ. В результате была выявлена мутация R408W у одного из супругов, у второго обнаружены только нейтральные полиморфизмы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований РАН «Фундаментальные науки - медицине».*

## Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов фолатного цикла с предрасположенностью к развитию неходжскинской злокачественной лимфомы

А.С. Вайнер<sup>1,2</sup>, О.В. Березина<sup>3</sup>, Т.И. Поспелова<sup>3</sup>, Е.Н. Воропаева<sup>3</sup>, У.А. Боярских<sup>2</sup>, Е.Н. Воронина<sup>2</sup>, М.Л. Филипенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

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

Нарушения баланса в метаболизме фолиевой способны приводить к снижению эффективности синтеза нуклеотидов, нарушать процессы репарации и метилирования ДНК и увеличивать вероятность злокачественной трансформации клетки. Целью нашей работы являлось изучение роли аллельных вариантов генов фолатного цикла С677Т и А1298С *MTHFR*, А66G *MTRR*, G1258А *MTHFD1*, 844ins68 *CBS*, А2756G *MTR* и С1420Т *SHMT1* в формировании предрасположенности к развитию неходжскинской злокачественной лимфомы (НХЗЛ). **Материалы и методы.** В группу больных НХЗЛ были включены 146 пациентов Городского гематологического центра г. Новосибирска с диагнозом НХЗЛ. Контрольная группа состояла из 550 жителей г. Новосибирска, не имеющих диагноза НХЗЛ. Определение полиморфных вариантов генов *MTHFD1* и *CBS* проводилось методом ПЦР-ПДРФ анализа, генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* и *SHMT1* - методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих ТаqMan-зондов. **Результаты.** Не выявлено ассоциации SNP в генах *MTHFR*, *MTRR*, *CBS*, *MTR* и *SHMT1* с НХЗЛ. Для локуса G1258А *MTHFD1* показана статистически значимая ассоциация аллеля 1258А со снижением риска НХЗЛ (OR=0,62; С.И. [0,48-0,82], p<0,0006). Также, при проведении мета-анализа, в который были включены результаты настоящего исследования и других аналогичных работ, был выявлен протективный эффект аллеля 2756G *MTR* в отношении НХЗЛ (OR=0,82, С.И. [0,68-0,99], p=0,04). Такой эффект этого аллеля может быть связан со сниженным количеством гиперметилированных CpG-островков в составе промоторов генов-супрессоров опухолевого роста.

## Исследование генетической предрасположенности к развитию рака предстательной железы в Западно-Сибирском регионе Российской Федерации

Н.А. Оськина<sup>1</sup>, У.А. Боярских<sup>1</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>2</sup>, В.Д. Петрова<sup>2</sup>, Д.И. Ганов<sup>2</sup>, О.Г. Тоначева<sup>3</sup>, Г.И. Лифшиц<sup>1</sup>,  
М.Л. Филипенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул*

<sup>3</sup>*Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского*

Разработка панели молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к раку предстательной железы (РПЖ) позволит сформировать среди мужского населения группу повышенного риска, что будет способствовать диагностике данного заболевания на ранних стадиях развития, когда терапия наиболее эффективна. С этой целью проведено исследование ассоциаций однонуклеотидных полиморфных замен rs6983267 (ген с-МҮС), rs3834129 (ген CASP8), rs1056836 (ген CYP1B1), rs266882 (ген KLK3) и rs187238 (ген IL18) с риском развития РПЖ среди мужчин, проживающих в Западно-Сибирском регионе РФ.

Проанализировано 399 образцов ДНК мужчин с гистологически подтвержденным РПЖ. Средний возраст составил 69 лет ( $\pm 8$ ). Контрольная группа - 286 мужчин без онкологических заболеваний в анамнезе, средний возраст - 59 лет ( $\pm 17$ ). Генотипирование проводили при помощи ПЦР с использованием конкурирующих TaqMan-зондов комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов с целью выявления ассоциации с РПЖ и тест на соответствие выборок равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . В обеих группах частоты всех исследуемых генотипов соответствовали распределению Харди-Вайнберга.

Не было получено статистически значимых ассоциаций исследуемых полиморфных замен гена CASP8 (OR-1,27; p-0.23), гена с-МҮС (OR-1,0; p-0.87), гена KLK3 (OR-1,0; p-0.87) и гена IL18 (OR-1,14; p-0.31) с риском развития рака предстательной железы в исследуемой группе. Выявлена статистически значимая ассоциация для исследуемой однонуклеотидной замены гена CYP1B1, а именно протективный эффект G аллеля в отношении риска развития рака простаты (OR-0,75; CI 0,59-0,95; p-0,02).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине" (грант №21.25).*

## **Различия в паттернах антицитокиновых аутоантител, циркулирующих в организме здоровых людей**

Н.В. Тикунова, М.А. Вихрова, В.В. Морозова, Н.А. Матросов

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск,*

Давно известно о существовании антител, направленных к собственным белкам организма, так называемых аутоантител, и в частности антител к цитокинам. Такие антицитокиновые аутоантитела обнаруживаются в организме не только при различных патологиях, но и в норме, причем биологическая роль антицитокиновых аутоантител, существующих в здоровом организме человека, до сих пор не ясна. Целью данной работы была оценка с помощью методологии фагового дисплея паттернов репертуаров антицитокиновых аутоантител, циркулирующих в организме здоровых людей, на примере аутоантител, направленных к интерлейкину-18 (ИЛ-18), интерферону гамма (ИФН- $\gamma$ ) и фактору некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ). Для этого из неиммунной комбинаторной библиотеки одноцепочечных антител человека методом аффинной селекции были отобраны уникальные фаговые антитела, направленные к ИЛ-18, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . Анализ генных сегментов, кодирующих переменные домены отобранных антител, показал, что паттерны репертуаров аутоантител к этим цитокинам, присутствующих в организме здорового человека, различны. Репертуар антител к ФНО- $\alpha$  значительно разнообразнее, чем репертуар антител, направленных к интерлейкину-18. Во-вторых, антитела к ИЛ-18 и ИФН- $\gamma$  представлены преимущественно первичными аутоантителами, кодируемыми практически немутированными генами зародышевых линий, в то время как репертуар антител к фактору некроза опухолей состоял как из наивных аутоантител, так и из антител, образованных в результате соматического гипермутагенеза.

*Работа выполнена при финансовой поддержке СО РАН (междисциплинарный интеграционный проект №76).*

## Моно- и поликлональные антитела крови больных системной красной волчанкой, гидролизующие основной белок миелина

Безуглова А.М.<sup>1,2</sup>, Бунева В.Н.<sup>1,2</sup>, Невинский Г.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

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

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное полиэтиологическое заболевание, ассоциированное с образованием большого разнообразия аутореактивных антител (АТ). Важными и перспективными являются исследования функций АТ как для решения фундаментальных проблем иммунологии, так и для разработки новых подходов к терапии и диагностике аутоиммунных заболеваний. В отличие от поликлональных, исследование моноклональных АТ дает возможность получить детальную характеристику ферментативной активности каждого отдельного АТ.

Целью настоящей работы является получение и сравнение моно- и поликлональных антител крови больных СКВ с гидролизующей основной белок миелина (ОБМ) активностью. Методом фагового дисплея из исходной фаговой библиотеки кДНК генов легких цепей больных СКВ в составе гена белка оболочки рIII нитчатого бактериофага М13 были получены фракции моноклональных легких цепей. Анализ ферментативных свойств поликлональных антител больных СКВ показал, что они проявляют максимальную активность при рН 8 и в основном представлены металлопротеазами. Лучшими активаторами поликлональных АТ являются ионы двухвалентных металлов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$ . Для моноклональных АТ показано, что оптимум рН индивидуален для каждого из них, но для большинства препаратов находится в области рН 8. Были выделены различные фракции, являющиеся сериновыми протеазами, металлопротеазами или одновременно и сериновыми, и металлопротеазами. Определены величины кинетических параметров реакции гидролиза ОБМ:  $K_m = 2,03 \pm 0,31$  мкМ,  $V_{max} = 0,87 \pm 0,03$  мкМ/ч.

*Работа поддержана Программами фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» №21.16 и «Молекулярная и клеточная биология» №22.7, грантами РФФИ №№ 10-04-00387, 10-04-00281, 09-04-00804 и Аналитической ведомственной целевой программой «Развитие научного потенциала высшей школы» 2.1.1/5580.*

## **Анализ уровня метилирования гена *RARβ2* в крови как потенциального диагностического маркера при раке легкого**

А.А. Пономарева<sup>1</sup>, Е.Ю. Рыкова<sup>2</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>1</sup>, Т.Э. Скворцова<sup>2</sup>, А.Ю. Добродеев<sup>1</sup>, А.А. Завьялов<sup>1</sup>,  
С.А. Тузиков<sup>1</sup>, П.П. Лактионов<sup>2</sup>, В.В. Власов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*НИИ Онкологии СО РАМН, Томск*

<sup>2</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Одним из ранних событий, приводящих к злокачественной трансформации клеток, является подавление экспрессии генов опухолевой супрессии вследствие изменения уровня метилирования их промоторов. Поскольку в ДНК, циркулирующих в плазме крови (цирДНК) обнаружена ДНК трансформированных клеток, детекция эпигенетических изменений цирДНК, может быть использована для ранней малоинвазивной диагностики опухолей. Были проанализированы цирДНК крови 49 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и 20 здоровых мужчин. Уровень метилирования гена опухолевой супрессии *RARβ2* определяли методом количественной метил-специфичной ПЦР в реальном времени. Показано, что уровень метилирования гена *RARβ2* в плазме и во фракции цирДНК, связанных с клеточной поверхностью достоверно выше у больных НМРЛ, чем в норме (1068 коп/мл и 3589 коп/мл – в цирДНК плазмы, 1083 коп/мл и 7620 коп/мл – в связанных цирДНК,  $p < 0.05$ ). Отношение концентрации метилированной цирДНК гена *RARβ2* связанной с клеточной поверхностью, к свободной цирДНК плазмы крови, в крови больных НМРЛ достоверно выше чем в контрольной группе (2,12 и 1,01, соответственно,  $p < 0.05$ ), при этом чувствительность и специфичность анализа составляют 71% и 74%. У больных НМРЛ с III стадией заболевания уровень метилирования гена *RARβ2* в цирДНК, связанных с клеточной поверхностью, достоверно выше, чем у больных с I-II стадией ( $p < 0.05$ ). При аденокарциноме легкого уровень метилирования гена *RARβ2* в цирДНК, связанных с клеточной поверхностью, достоверно выше, чем при плоскоклеточном раке легкого ( $p < 0.05$ ). Таким образом, данные об уровне метилирования ДНК генов опухолевой супрессии в пуле цирДНК крови (цирДНК плазмы и цирДНК, связанных с клеточной поверхностью) могут быть использованы как дополнительные критерии для диагностики рака легкого, диагностики распространенности опухолевого процесса и, очевидно, мониторинга эффективности терапии РЛ.

*Работа поддержана грантом РФФИ (№09-04-01334-а), интеграционным проектом Президиума СО РАН №12, проектом №21.2 в рамках Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине», ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (НК-481П).*

## Поиск диагностических маркеров рака предстательной железы в составе циркулирующих ДНК плазмы крови

О.Е. Брызгунова<sup>1</sup>, А.А. Бондарь<sup>1</sup>, R. Cortes<sup>2</sup>, С.В. Ярмошук<sup>3</sup>, В.И. Пермякова<sup>4</sup>, Е.Д. Чикова<sup>1</sup>, Е.Ю. Рыкова<sup>1</sup>, А.А. Пономарева<sup>5</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>5</sup>, В.В. Власов<sup>1</sup>, П.П. Лактионов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup> *The Krembil Family Epigenetics Laboratory, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada*

<sup>3</sup> *Городская Клиническая Больница №1, Новосибирск*

<sup>4</sup> *Центральная клиническая больница СО РАН, Новосибирск*

<sup>5</sup> *НИИ Онкологии СО РАМН, Томск*

Циркулирующие ДНК крови (цирДНК) потенциально представляют собой идеальный источник диагностического материала для неинвазивной диагностики опухолей. Однако характерные для пораженных тканей опухолеспецифические изменения геномной ДНК часто не могут быть выявлены в цирДНК, что требует дополнительного поиска ДНК-онкомаркеров, циркулирующих в крови.

**Цель исследования.** При помощи микрочипов, направленных на выявление потенциальных сайтов метилирования человеческого генома провести сравнительный анализ цирДНК плазмы крови здоровых доноров (20 чел), пациентов с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) (20 чел) и раком предстательной железы (РПЖ) (20 чел) для того, чтобы выявить новые aberrантно-метилированные онкомаркеры в пуле цирДНК.

**Материалы и методы.** Для успешной гибридизации ДНК проб оптимизирован метод выделения, хранения и характеристики циркулирующей ДНК. Образцы ДНК, выделенные из плазмы крови здоровых доноров и больных с онкологическими заболеваниями предстательной железы, проанализированы с использованием микрочипов, направленных на выявление потенциальных сайтов метилирования в циркулирующей ДНК как описано в работе (Schumacher A, *Nucleic Acids Res* 2006).

**Результаты.** Оптимизированы методы выделения и хранения ДНК проб. Показано, что осаждение ДНК с использованием триэтиламина и ацетона, позволяет сохранить 90% ДНК образца, причем такой образец может храниться в течение года без потери свойств. В результате сравнительного анализа свободной циркулирующей ДНК плазмы крови при помощи микрочипов найдено 3 потенциальных локуса, которые метилированы только в цирДНК больных РПЖ и не метилированы в цирДНК здоровых доноров и больных ДГПЖ.

**Выводы.** Использование разработанных методов получения циркулирующей ДНК поможет повысить эффективность диагностики. Для верификации обнаруженных ДНК-маркеров РПЖ необходимо дополнительное исследование больших групп больных ДГПЖ, РПЖ и здоровых доноров.

## **Применение системы генетического анализа на основе пиросеквенирования для детекции клинически значимых генетических полиморфизмов**

Д.И. Полосухина

*ООО «ИнтерЛабСервис», Новосибирск*

Наследственные факторы играют важную роль в возникновении практически всех заболеваний человека. На сегодняшний день известно несколько сотен генетических локусов, для которых показана ассоциация с развитием мультифакториальных заболеваний и патологических синдромов. Риск возникновения мультифакториального заболевания чаще всего обусловлен полиморфизмами в нескольких генах, поэтому выявление аллелей риска является важной клинической задачей. Фенотипическое проявление полиморфизмов, связанных с риском возникновения мультифакториальных заболеваний, всегда связано с провоцирующими факторами, что может быть учтено при консультировании пациента. Детекция клинически значимых генетических локусов позволяет выявлять лиц с высоким риском развития заболевания до появления симптомов, а также определять риск развития осложнений основного заболевания, осложнений, связанных с хирургическими вмешательствами или применением лекарств.

В лабораторной практике для детекции генетических полиморфизмов используется широкий спектр молекулярно-биологических методов, основанных на ПЦР. Наибольшей точностью и специфичностью обладают методы, основанные на определении нуклеотидных последовательностей исследуемых генетических локусов. Применение пиросеквенирования позволяет однозначным образом детектировать генетический полиморфизм в гомо- или гетерозиготном состоянии. Пиросеквенирование – метод определения нуклеотидной последовательности в режиме реального времени, основанный на детекции высвобождающегося пирофосфата при элонгации цепи ДНК в результате синтеза второй цепи ДНК на матрице одноцепочечной ДНК (реакции секвенирующего синтеза). Высвобождающийся пирофосфат проходит серию ферментативных превращений, в результате чего регистрируется хемилюминесцентный сигнал, совокупность сигналов соответствует нуклеотидной последовательности анализируемого генетического локуса. Определение нуклеотидных последовательностей коротких известных фрагментов, соответствующих генетическим полиморфизмам, позволяет сократить время анализа. Детекция нуклеотидной последовательности исследуемого генетического локуса создает возможность для автоматического учета результатов специализированным программным обеспечением. Метод пиросеквенирования реализован в системе генетического анализа PyroMark, позволяющей проводить секвенирование нуклеотидных последовательностей в режиме реального времени. Приборы серии PyroMark на территории России и СНГ дистрибьютируются компанией ИнтерЛабСервис ([www.interlabservice.ru](http://www.interlabservice.ru)).

*Секция 6*

*Инфекционные агенты, переносимые клещами*

## **Анализ влияния солнечной активности на заболеваемость клещевым энцефалитом, иксодовым клещевым боррелиозом и клещевым риккетсиозом в эндемичных областях России**

Полякова Г. Л.<sup>1</sup>, Лбов Г. С.<sup>1</sup>, Бериков В. Б.<sup>1</sup>, Бахвалова В. Н.<sup>2</sup>, Щучинова Л. Д.<sup>3</sup>, Гладкий П. А.<sup>4</sup>, Михеев В. Н.<sup>5</sup>, Глупов В. В.<sup>2</sup>, Никитин А. Я.<sup>6</sup>, Маслов П. П.<sup>7</sup>, Морозова О. В.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> *Институт математики СО РАН;* <sup>2</sup> *Институт систематики и экологии животных СО РАН;*  
<sup>3</sup> *Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай,* <sup>4</sup> *Медсанчасть 168,* <sup>5</sup> *Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области,* <sup>6</sup> *Иркутская противочумная станция,* <sup>7</sup> *Новосибирский государственный технический университет,* <sup>8</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; Новосибирск*

В Институте математики СО РАН Лбовым Г.С. были разработаны методы анализа эмпирической информации, основанные на логических решающих функциях. Ранее нами было показано, что существует влияние природных факторов (температуры воздуха, относительной влажности воздуха и температуры точки росы в приземном слое, прямой радиации на горизонтальную и перпендикулярную поверхности, отраженной радиации) на заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) в Советском районе г.Новосибирска и имеется однонаправленная зависимость между классическим индексом активности Солнца (числом пятен и их групп на диске - числами Вольфа (ЧВ)) и заболеваемостью КЭ. Цель данной работы: установление причинно-следственных связей между заболеваемостью наиболее распространёнными вирусными и бактериальными инфекциями, переносимыми клещами, и активностью Солнца, измеряемой в числах Вольфа, в эндемичных областях России, в том числе в Новосибирской, Иркутской областях и Республике Алтай с использованием аппарата логических решающих функций. После пика заболеваемости вирусным КЭ населения эндемичных областей России в 1999 г. наблюдалось ежегодное снижение, что совпадало с циклическими изменениями ЧВ. Однако в Республике Алтай средний показатель заболеваемости КЭ за последние годы (26,0 на 100 тыс. населения) превышал среднероссийский в 10 раз, что может определяться повышенными уровнями прямой и отражённой солнечной радиации в горных районах. Уровни заболеваемости населения России иксодовым клещевым боррелиозом с 1991 по 2002 г. изменялись однонаправленно с ЧВ. Однако с 2003 г. при низкой активности Солнца отмечались высокие показатели заболеваемости боррелиозом, риккетсиозом и смешанными инфекциями. Влияние астрофизических факторов на заболеваемость клещевыми инфекциями может быть опосредовано как изменениями иммунитета людей, так и характеристиками сопряжённых паразитарных систем.

*Работа выполнена при поддержке междисциплинарного гранта СО РАН №83.*

## Выявление вируса клещевого энцефалита в клещах *Ixodes persulcatus*, собранных в окрестностях Новосибирского научного центра

С.Е. Ткачев<sup>1</sup>, В.Ю. Боргояков<sup>1</sup>, Чикова Е.Д.<sup>1</sup>, В.В. Панов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup>Институт систематики и экологии животных СО РАН, Новосибирск

Проведено выявление вирусных РНК в образцах индивидуальных клещей *I. persulcatus*, собранных флажированием на территории лесопарковой зоны Академгородка в 2007-2009 гг., либо снятых с людей после укусов, с использованием праймеров, соответствующих 3'-концу гена E и 5'-концу гена NS1 вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). Для сравнения, были взяты определенные ранее нуклеотидные последовательности данного фрагмента генома для ряда штаммов ВКЭ, выделенных методом биопробы на указанной территории в 1981-2001 гг.

Показано, что зараженность клещей ВКЭ в 2007-2009 гг. составляла 3-6% на разных участках исследуемой территории. Анализ нуклеотидных последовательностей ПЦР-фрагментов генов E-NS1 ВКЭ, полученных из суммарных РНК индивидуальных клещей или мозговых суспензий зараженных штаммами ВКЭ лабораторных животных, выявил на территории Западной Сибири в окрестностях Новосибирского научного центра доминирование ВКЭ, относящихся к сибирскому генетическому типу с уровнем гомологии 89-98% последовательностям прототипных штаммов Васильченко и Заусаев.

Филогенетический анализ полученных последовательностей различными методами также показал, что исследуемые варианты ВКЭ, выделенные из индивидуальных клещей, относятся к сибирскому генетическому типу и разделяются, как и штаммы, на 3 подтипа - подтипы Васильченко, Заусаев и подтип, неописанный ранее, причем наиболее представленным является подтип Заусаев. Также, один образец ВКЭ, выявленный в индивидуальном клеще *I. persulcatus*, относился к дальневосточному генотипу. Ранее нами было показано, что, несмотря на доминирование сибирского генотипа в клещах, в крови пациентов, госпитализированных после укусов клещами с различными формами клещевого энцефалита, выявлялся дальневосточный генотип ВКЭ.

*Работа выполнена при финансовой поддержке СО РАН: междисциплинарный проект №63 и интеграционный проект №6.*

## Анализ хронологического ряда западносибирских штаммов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) для разработки диагностикумов и вакцин

Бахвалова В.Н.<sup>1</sup>, Чичерина Г.С.<sup>1</sup>, Матвеев Л.Э.<sup>2</sup>, Морозова О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт систематики и экологии животных СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

В результате мониторинга природного очага клещевого энцефалита в Новосибирской обл. с 1980 г. по настоящее время в Институте систематики и экологии животных СО РАН создана представительная коллекция штаммов ВКЭ. Иммуноферментный анализ с моноклональными антителами показал стабильность белка вирионов Е и отличия в гликопротеине NS1 ВКЭ в течение 30-летнего периода. Скрининг штаммов ВКЭ посредством молекулярной гибридизации вирусных РНК с олигонуклеотидными зондами и определения последовательностей также выявил высокую консервативность гена Е; наиболее вариабельными оказались гены С, NS1 и 3'-нетранслируемая область генома. Полученные данные свидетельствовали о возможности применения молекулярно-биологических тест-систем на основе детекции гена Е и кодируемого им гликопротеина Е ВКЭ. Цель данной работы состояла в анализе хронологического ряда штаммов ВКЭ для выбора референсных штаммов, необходимых для разработки новых подходов к разработке и оценке качества современных диагностических систем и вакцин. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена Е показал стабильность этого гена и кодируемого им белка в течение 30-летнего периода наблюдений и доминирование сибирского генетического типа ВКЭ в Новосибирской области, как в большинстве эндемичных областей России и ближнего зарубежья. Однако в ПЦР в реальном времени с праймерами и генотип-специфичными флуоресцентными зондами, соответствующими гену NS1 ВКЭ, удалось обнаружить присутствие РНК ВКЭ сибирского и дальневосточного типов в изолятах и штаммах от клещей и диких мелких млекопитающих. Независимо от генетического типа изоляты ВКЭ, выделенные от диких млекопитающих, отличались низкими патогенностью, репродуктивной активностью и иммуногенностью при заражении лабораторных мышей ICR, в связи с чем рассматривать их в качестве кандидатов в вакцинные штаммы нецелесообразно. Анализ генетической гетерогенности ВКЭ свидетельствует о том, что при разработке комбинированных вакцин нового поколения необходимо сочетание не менее 3 штаммов, выделенных от клещей в разных природных очагах и относящихся к разным типам ВКЭ. Для оценки протективного эффекта существующих инактивированных вакцин отечественного и зарубежного производства, необходимо использовать обновляемые панели региональных, выделенных от клещей-переносчиков, высоковирулентных штаммов с периферическими титрами не менее  $7,0 \lg LD_{50/0,25мл}$  для западносибирских штаммов. При разработке и оценке систем детекции ВКЭ необходимо учитывать изоляты ВКЭ от клещей, позвоночных резервуарных хозяев и больных с различной вирулентностью.

*Работа выполнена при поддержке междисциплинарного гранта СО РАН №83.*

## Выявление *Borrelia* spp. в клещах *Ixodes persulcatus* собранных на территории Новосибирской области и Алтайского края

В.Ю. Боргояков<sup>1</sup>, В.В. Панов<sup>2</sup>, Чикова Е.Д.<sup>1</sup>, Н.В. Фоменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup>Институт систематики и экологии животных СО РАН, Новосибирск

Выявление боррелий проведено как в клещах *Ixodes persulcatus*, отловленных с растительности на флаг, так и снятых с людей, обратившихся за помощью в пункт вакцинопрофилактики расположенный в Новосибирском научном центре СО РАН (ННЦ СО РАН). Изоляцией боррелий на искусственную питательную среду показано, что на территории ННЦ выявляются боррелии видов *B. garinii*, *B. afzelii* и *B. miyamotoi*. Наиболее часто детектирована ДНК *B. garinii*, реже *B. afzelii* и наименьшее число положительных проб показано для *B. miyamotoi*. В образцах клещей отловленных с растительности *B. garinii* выявлена в 38,6%, *B. afzelii* – 9,9% и *B. miyamotoi* – 3,9% проб. При проведении ПЦР в образцах клещей снятых с людей отмечено меньшее число положительных проб, так ДНК *B. garinii* выявлена в среднем в 24,2%, *B. afzelii* – 6,9% и *B. miyamotoi* – 5,6%. Одновременное присутствие ДНК *B. garinii* и *B. miyamotoi* обнаружено в 3,1 % образцов, ДНК *B. afzelii* и *B. miyamotoi* – в 0,9%, а ДНК *B. garinii* и *B. afzelii* – в 1,3% образцов. Наибольшее число проб, в которых детектирована ДНК боррелий комплекса *B. burgdorferi s.l.* отмечено для образцов клещей, снятых с людей в районе ННЦ (31,1%), меньше - в районе Новосибирска (22,5%) и наиболее редко в Новосибирской области (19,8%). Можно предположить, что один из очагов иксодового клещевого боррелиоза в Новосибирской области находится в окрестностях ННЦ СО РАН и по мере удаления от него число зараженных клещей постепенно снижается. Это может быть связано как с природными особенностями местоположения ННЦ, так и с влиянием антропогенных факторов. В клещах, отловленных на территории Алтайского края, выявлена ДНК *B. burgdorferi s.l.*: *B. garinii* и *B. afzelii*, а также *B. miyamotoi*, причем наблюдается почти такое же процентное соотношение видов, как и в Новосибирской области. Таким образом, показано, что на территории Новосибирской области и Алтайского края широкое распространение имеют не только виды комплекса *B. burgdorferi s.l.*: *B. garinii* и *B. afzelii*, но и вид *B. miyamotoi*, относимый к группе клещевых возвратных лихорадок.

*Секция 7*

*Фундаментальные науки – клинической медицине*

## **Опыт применения толстоигольной вакуумной дрель-биопсии в диагностике и лечении доброкачественных образований молочных желез**

О.Н. Александрова<sup>2</sup>, В. Г. Куликов<sup>1</sup>, А.А. Махотин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

<sup>2</sup>*МБУЗ города Новосибирска «ГКБ №1», Новосибирск*

Предложенный вашему вниманию накопленный клинический опыт реализован на аппарате Mammotome НН (пр-во Johnson & Johnson, США). В амбулаторных условиях на нем были выполнены 250 вакуумных тотальных биопсий очаговых образований молочных желез под УЗИ - навигацией при 100% эффективности диагностики лечения. Количество образований составило от 1 до 10. Максимальный одномоментный объем удаленных очаговых образований составил 17 мл. Первый клинический массив составили 194 пациентки, у которых по данным УЗИ, маммографии (по показаниям) и соноэластографии были диагностированы образования с признаками, характерными для доброкачественных образований. У 67 пациенток фиброаденомы были выявлены на фоне фиброзно-кистозной мастопатии, а у 92 пациенток фиброаденомы были множественными (до 10). Вторая группа состояла из 56 пациенток, у которых при комплексном УЗИ и маммографическом исследовании данные о доброкачественности процесса были сомнительными, что и позволило заподозрить злокачественный процесс при малых размерах образований. В этих случаях толстоигольную вакуумную дрель-биопсию проводили с диагностической целью, завершая процедуру введением рентгенконтрастной метки в зону манипуляции. Во второй группе пациенток проведенное гистологическое исследование диагностировало наличие аденокарциномы у 3 женщин, а у 53 позволило исключить злокачественный процесс. В общем массиве гистологическое заключение в 130 наблюдениях показало интраканаликулярную и в 167 случаях периканаликулярную фиброаденому. Контрольное ультразвуковое исследование проводили через 1 неделю, 1, 3, 6 месяцев. Постманипуляционные гематомы объемом до 3-4 мл были у 12 женщин, обусловлены недостаточной компрессией. Таким образом, толстоигольная вакуумная дрель-биопсия позволяет полностью удалить доброкачественные образования молочных желез до 3,0 см, сочетая в себе диагностическую и лечебную процедуры, что предоставляет возможность отказаться от открытых форм биопсии и секторальных резекций для удаления доброкачественных новообразований указанных размеров.

## Тактика лечения открытых диафизарных переломов костей голени

А.А. Ангельский

*Центральная клиническая больница СО РАН,  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН*

Лечение открытых переломов костей голени остаётся актуальной проблемой современной травматологии и ортопедии. По данным различных авторов количество гнойных осложнений при данных повреждениях сохраняется на уровне 15-40%, что обуславливает длительность лечения и высокий выход на инвалидность (20-25%) у пострадавших. Тяжесть повреждений при открытых повреждениях голени связана не только с тяжестью разрушения кости, но и с обширностью травмы мягких тканей голени. Развитие методов внешней фиксации, в том числе и аппарата Илизарова, в лечении открытых переломов костей голени выявило основные требования для современного восстановления конечности:

1. Жесткость крепления;
2. Минимальное дополнительное оперативное разрушение тканей фиксатором;
3. Обеспечение функции конечности.

Последний фактор является по нашему мнению наиболее важным, так как он обеспечивает максимальное восстановление тканей после их повреждения. Аппаратный метод фиксации при открытых повреждениях голени достаточно успешно применим на начальных стадиях повреждениях, однако, со временем места проникновения спиц и стержней кость являются дополнительными воротами проникновения инфекции. Они превращаются в самостоятельную патологическую область, требующую врачебного воздействия. В связи с этим продолжает возникать интерес к погруженным конструкциям, обеспечивающим как стабильную фиксацию, так и раннюю нагрузку конечности с минимально инвазивным воздействием на ткани поврежденной конечности. В настоящее время к таким конструкциям можно отнести заблокированные стержни и пластины.

При лечении открытых повреждений голени нами в 12 случаях проводилась щадящая тактика в подостром периоде травмы. При поступлении пациентам проводилось первичная хирургическая обработка раны с последующим скелетным вытяжением, а затем обычно по прошествии 15-30 дней, погружной остеосинтез заблокированным стержнем или пластинами. К 15-30 дню мы имели либо зажившие раны, либо раны с организованным грануляционным валом. Соблюдение правил асептики и антисептики во время операции не вело к развитию послеоперационных ятрогенных осложнений. Блокированные стержни использовались двух типов: с полиаксиальным блокированием винтами и интрамедуллярно расширяемые гвозди типа «Fixion». Блокированные стержни вводились внеочагово, закрыто, обычно антеградно через точку выше бугристости большеберцовой кости. Блокированные пластины использовались как метадиафизарные или преמודелированные, так и прямые. Блокированные

пластины вводились открыто или по технологии МПО. Нагрузка на конечность разрешалась на 5 сутки после операции. Сращение наблюдали у всех пациентов в различные сроки после лечения. Осложнения наблюдали у 1 пациента в виде замедленного сращения, у 3 пациентов в виде остеомиелита. При этом замедленное сращение удалось преодолеть повторной операцией через 1, 5 года после травмы. Но все это время пациент ходил на конечности. 2 случая остеомиелита купировано. Один в течении 4 месяцев после травмы, пациент при этом ходил на конечности и имел возможность умственного труда. Один – появившийся через 2 года после травмы купирован в течении 2 месяцев после удаления металлоконструкции. 1 случай остеомиелита привел в выходу на инвалидность в связи с перманентно существующим свищем, и невозможностью физического характера труда по специальности.

Таким образом применение блокированного остеосинтеза при лечении открытых переломов диафизарных переломов костей голени улучшает функциональную активность пациентов в процессе лечения, увеличивает их качество жизни при проведении лечения открытого перелома костей голени и улучшает результаты лечения открытого диафизарного перелома костей голени.

## **Ресинхронизирующая терапия как метод лечения хронической сердечной недостаточности**

Ведерников П. Е., Туров А. Н.

*ННИИПК им. ак. Е.Н.Мешалкина,  
Новосибирский государственный университет, Новосибирск*

Среди наиболее актуальных и сложных проблем клинической кардиологии следует особенно выделить проблему хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 2002 году в РФ насчитывалось 8,1 миллионов человек с четкими признаками ХСН, из которых 3,4 миллиона имели III-IV функциональный класс заболевания. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью в РФ достигает 26-29%. Таким образом, проблема ХСН - это проблема судеб и сохранения жизни миллионов людей в нашей стране. Не так давно предложен интервенционный метод лечения хронической сердечной недостаточности - сердечная ресинхронизирующая терапия, которая осуществляется путем имплантации пациентам бивентрикулярного кардиостимулятора «Insync-III» (производства Medtronic, США). В ходе исследования проведено сравнение лечения ХСН группы с консервативной терапией с группой пациентов, которым была проведена ресинхронизирующая терапия. В результате проведенного исследования показано, что ресинхронизирующая терапия увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, достоверно улучшает качество жизни, приводит к улучшению насосной функции левого желудочка и уменьшает риск общей смертности у пациентов с застойной сердечной недостаточностью в 2,7 раза.

---

## NOTES и SILS-технологии в лечении заболеваний органов брюшной полости

А.И. Шевела, В.В. Анищенко, С.В. Гмыза

*Центр Новых Медицинских Технологий СО РАН г. Новосибирск  
Новосибирский Государственный Медицинский Университет г. Новосибирск*

В работе проанализировано комбинированное применение лапароскопических, N.O.T.E.S. и S.I.L.S.-технологий в абдоминальной хирургии и гинекологии. Проведена оценка первых результатов операций, выполненных по NOTES и SILS-технологии: продолжительность операций, переносимость пациентами, ранние и поздние осложнения, косметические результаты. Обсуждаются возможные области применения этих технологий (хирургия, гинекология, урология), их преимущества и недостатки, перспективы развития.

## Эффективность применения соноэластографии в предоперационной диагностике рака щитовидной железы

С.П. Шевченко<sup>1,3</sup>, Е.М. Долгова<sup>2</sup>, Е.И. Безденежных, А.И. Шевела<sup>2</sup>, В.Г. Куликов<sup>2</sup>, А.А. Махотин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет

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

<sup>3</sup>Отделение хирургической онкоэндокринологии МБУЗ ГКБ №1

**Актуальность.** Рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) во многих регионах диктует необходимость разработки новых методик выявления этого заболевания. Особенно актуальны вопросы диагностики РЩЖ на дооперационном этапе.

**Цель.** Оценить возможности соноэластографии (СЭГ) в предоперационной диагностике рака щитовидной железы (РЩЖ).

**Материал и методы.** СЭГ – инновационная УЗ технология для оценки эластичности ткани, производилась на сканере HITACHI Euro 8500 линейным высокочастотным датчиком с частотой – 8-12 МГц пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы в возрасте от 20 до 70 лет. Ретроспективному анализу подвергнуты 43 случая последовательных клинических наблюдений, где ультразвуковое исследование с применением ЦДК и ИД было дополнено проведением соноэластографии. Исследование производилось в реальном масштабе времени при умеренном давлении (пальпации) датчиком, с получением изображения на двойном экране (слева – СЭГ изображение, справа – изображением в В – режиме). Размеры узловых образований составили от 10 до 40 мм. После комплекса ультразвуковых исследований (УЗИ+ЦДК и ИД+СЭГ) всем пациентам проведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ). По получении результатов цитологического исследования больные разделены на 2 группы: 1) - оперативное лечение не показано (коллоидные узлы, узловая форма АИТ и т.д.) – 28 пациентов (65,1%), и 2) -оперативное лечение показано (аденома, дисплазия, подозрение на рак, рак) – 15 пациентов (34,9%). Все пациенты последней группы была прооперированы. При окончательном гистологическом исследовании выявлено: доброкачественные изменения – 4 пациента (26,7%); рак щитовидной железы – 11 пациентов (73,3). При СЭГ проводилась оценка коэффициента жесткости (КЖ) узловых образований. Во всех 11 случаях РЩЖ КЖ превышал 4. Среднее затратное время для проведения соноэластографии при УЗИ составило 6 мин.

**Результаты и их обсуждение.** Злокачественные образования кодировались при СЭГ в темные (синие цвета), с КЖ более 3. В 9 случаях рака ЩЖ значение КЖ было больше 3 единиц.

**Выводы.** СЭГ повышает диагностическую точность УЗД РЩЖ и качество наблюдения за пациентами с узловыми образованиями щитовидной железы. По данным нашего исследования чувствительность СЭГ для выявления рака щитовидной железы составила 85%, специфичность 88%, диагностическая точность 91%. Значение КЖ > 4-х – высокоспецифичный эхографический СЭГ критерий РЩЖ. Показаниями к проведению соноэластографии могут служить: динамическое наблюдение пациентов из групп риска по развитию рака ЩЖ; сомнительный или малоинформативный результат цитологического исследования при ТАБ.

## Применение экстракорпоральной фармакокоррекции в лечении тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости

О.А.Дыдикова

*Центр Новых Медицинских технологий ИХБФМ СО РАН, Центральная клиническая больница СО РАН,  
Новосибирск*

**Цель работы:** Оценить эффективность направленного транспорта антибактериальных препаратов при введении их с клеточной массой, полученной во время плазмафереза, в лечении тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости.

**Материалы и методы:** Было обследовано и пролечено 82 больных со следующей патологией: панкреонекроз; аппендикулярный перитонит; абсцесс брюшной полости; мезентериальный тромбоз. Средний возраст больных  $61,7 \pm 3,49$  лет. Состояние пациентов расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое с оценкой по шкале APACHE II 0-30 баллов.

Все больные были разделены на две группы. Контрольной группе больных назначалась антибактериальная терапия из двух препаратов, в которые входил тиенам, в суточной дозе 2 грамма. Способ введения внутривенный. Вторая группа получала аналогичную терапию, но тиенам вводился с взвесью форменных элементов крови, полученных во время плазмафереза. Предварительно производилась инкубация клеточной взвеси и антибиотика с корректором связывания АТФ. Однократная доза тиенама 2 грамма, а интервал между операциями составлял 24 часа. Количество манипуляций зависело от тяжести процесса и варьировало от 2 до 6. Эффективность терапии оценивалась по температуре тела, количеству лейкоцитов, по длительности пребывания в больном в отделении реанимации и интенсивной терапии.

**Результаты:** На протяжении лечения у больных основной группы уменьшилось количество лейкоцитов на 5 сутки с  $28,06 \cdot 10^9$ /л, до  $8,5 \cdot 10^9$ /л. При этом в контрольной группе лейкоцитоз на 5 день составил в среднем  $17,74 \cdot 10^9$ /л. В основной группе мы наблюдали нормализацию температурной реакции к 3 суткам, тогда как в контрольной группе повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр сохранялась до 5 дней. В группе больных, которым проводилось экстракорпоральная фармакокоррекция уменьшилась средняя длительность пребывания больных в ОРИТ с  $10.62 \pm 1.2$  до  $4.7 \pm 0.26$  койко-дня

**Выводы:** Таким образом, применение экстракорпоральной фармакокоррекции в лечении тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости значительно повышает эффективность антибиотикотерапии. Это связано с увеличением концентрации антибиотика в очаге воспаления, что приводит к снижению риска гнойно-септических осложнений и, соответственно, сроков пребывания больного в ОРИТ.

## Возможности магнитно-резонансной томографии в изучении ликвородинамики

Ежова О. Б.<sup>1,2</sup>, Савельева Л. А.<sup>1</sup>, Тулупов А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия*

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

**Цель.** Усовершенствовать МРТ методику количественной оценки движения ликвора, и используя ее достоинства – изучить количественные характеристики ликвородинамики в области головы и шеи у человека в условиях нормы.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось 45 здоровым лицам на МР-томографе «Achieva» (Philips) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Использована методика количественной оценки потока (Q-Flow) на основе двухмерной фазо-контрастной МР-миелографии с кардиосинхронизацией по ЭКГ. Характеристики метода: TR=14 мс; TE=8,3 мс; FA=15<sup>0</sup>; толщина среза=4 мм; ориентация среза: перпендикулярно ходу исследуемых структур. Оценивались линейная, объемная и пиковая скорости движения ликвора, а также площадь просвета структур на базальном интракраниальном и шейном уровне.

**Результаты.** В ходе проведенной работы оптимизирована методика фазо-контрастной МР-миелографии. Измерены значения линейной, объемной и пиковой скоростей потока ликвора. Проведена сравнительная оценка характеристик антеградного и ретроградного потоков ликвора, а также проведен комплексный многоуровневый анализ количественных особенностей ликвородинамики в исследуемых областях.

**Выводы.** Для исследования ликвородинамики предложена модификация методики Q-Flow, достоинства которой расширяют возможности морфо-функционального исследования ликворосодержащих структур, и позволяют не только качественно, но и количественно оценивать особенности потока ликвора. Показано, что в норме скоростные характеристики антеградного потока ликвора достоверно превосходят значения ретроградного на всех исследуемых уровнях, наиболее достоверно для линейной и объемной скоростей потока. Отмечено, что максимальные значения скоростей потока определяются на уровне Сильвиева водопровода, мозжечково-мозговой цистерны и на шейном уровне.

*Исследования поддержаны грантам Президента РФ в поддержку ведущих научных школ (НШ-7643.2010.3) и программой Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «У.М.Н.И.К.» (НИОКР №16У/02-10).*

## Ультразвуковые возможности в диагностике заболеваний вилочковой железы у детей раннего возраста

Есаулова М.А.<sup>1,2</sup>, Шевела А.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центр новых медицинских технологий СО РАН, <sup>2</sup>ИХБФМ СО РАН

**Актуальность.** До настоящего времени проблема изменения вилочковой железы считается актуальной в педиатрии. Любое увеличение размеров вилочковой железы рассматривается как компенсаторная реакция организма на фактор внешней агрессии.

**Цель настоящего исследования** – анализ частоты изменения ультразвуковой морфологии вилочковой железы у детей раннего возраста на фоне различных заболеваний.

**Задача исследования.** Разработать и оценить топографо-анатомические ультразвуковые особенности визуализации центральных и периферических органов иммунитета (тимус, лимфотические узлы, печень и селезёнка) у детей раннего возраста на фоне различных заболеваний.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования явилась ультразвуковая визуализация центральных и периферических органов иммунитета у детей раннего возраста, находящиеся на диспансерном наблюдении у иммунолога и педиатра с диагнозом иммунодефицитные состояния (ИДС) клинический, (ЧДБ) часто и длительно болеющие, (ЛГД) лимфатико-гипопластический диатез, гипертермия неясного генеза, хронические бронхолёгочные заболевания, и т.д.. Исследование проводилось у детей в возрасте от 5 дней до 5 лет на аппаратах Voluson – 730, Hitachi – 8500, Philips – HD7 электронными, мультисекторными линейными датчиками на 7,5 - 15 МГц. Учитывалась толщина перешейка, объёмы долей и суммарный объём вилочковой железы, структура и контуры тимуса. Затем, измеряются и массу тимуса по формуле Воеводина С. М.:  $V=A \times B \times C \times 0,523$ , где А, В, С- линейные размеры вилочковой железы. Ультразвуковое исследование проведено у 232 детей, из них на диспансерном учёте у иммунолога с ИДС состояло 24 человека. Контрольная группа – 208 человек, из них 82 ребёнка были здоровыми, жалоб не предъявляли. У остальных детей отмечалась следующая патология: заболевания почек имели 10 человек, гипертермия неясного генеза - 32 человека, заболевания ЦНС - 10 человек, атопический дерматит - 14 человек, анемия 9 человек, дистрофия – 8 человека, 2 – врождённый порок сердца, 1 – врождённый вывих бедра, 11 – ЛГД.

**Результаты исследований.** У детей, состоящих на диспансерном учёте по поводу ИДС (18 человека – 75%), отмечалось изменение вилочковой железы (ВЖ). У 2 детей – 6%, отмечалась гипоплазия ВЖ. У 3 детей – размеры ВЖ были нормальные. У большинства детей с гиперплазией ВЖ, а так же у детей с гипоплазией лоцировались структурные изменения ВЖ в той или иной степени в сторону неоднородного повышения её эхогенности за счёт гиперэхогенных мелких включений. У 6 человек выявлены впервые очаговые образования ВЖ (кисты). Из этой группы увеличение размеров селезёнки отмечалось у 16 детей (66%). Гиперплазия шейных и внутрибрюшных ЛУ (у 10 человек -

41%), которые имели преимущественно изоэхогенную структуру, без нарушения показателей кровотока. Увеличение размеров печени (у 24 человек 100%). У всех детей, состоящих на диспансерном учёте по поводу ЛГД (11 человек), отмечалось стойкое увеличение размеров ВЖ (у 10 человек - 91%), увеличение размеров селезёнки (у 72%), стойкая гиперплазия шейных ЛУ (у 64%), увеличение размеров печени (у 64%) в сочетании с аномалией развития внутренних органов, чаще почек (гипоплазии, дисплазии, неполные удвоения) - 46%. Из обследуемых 208 человек контрольной группы, кроме детей с ЛГД не было выявлено такого симптомокомплекса.

**Выводы:** выявлена характерная совокупность ультразвуковых признаков изменения ВЖ, периферических ЛУ, внутренних органов, характерные для ИДС, ЛГД. Основными признаками, позволяющими решать вопрос о наличии ИДС, являлись изменения в тимусе и печени.

## Эффективность реабилитационной терапии у больных лимфомами после цитостатической терапии

Солдатова Г.С.<sup>1,2</sup>, Поспелова Т.И.<sup>3</sup>, Ефремова Н.В.<sup>3</sup>, Виноградов С.П.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>НГУ, <sup>2</sup>ИХБФМ СО РАН, <sup>3</sup>ГОУ ВПО НГМУ, <sup>4</sup>ИВМиМГ СО РАН

**Цель:** изучить влияние реабилитационной терапии на клиническое, микробиологическое состояние толстой кишки и качество жизни больных лимфомами в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии (КГР).

**Материал и методы:** обследовано 106 больных лимфомами в отдаленный период КГР (66,47 ± 9,26 месяцев), средний возраст - 40,52 ± 13,92 лет. У всех пациентов регистрировался дисбактериоз кишечника II-III стадии. Экофлор получали 49 пациентов по 10 г в сутки, 30 больных Биовестин-лакто по 6 мл в сутки, 27 человек Дюфалак по 15 мл в сутки. Курс терапии составил 21 день. Проводилась оценка индекса клинической активности поражения кишечника. Классификация дисбактериоза кишечника проводилась в соответствии с Российским отраслевым стандартом (приказ №321 Минздрава РФ от 09.06.2003). Качество жизни (КЖ) оценивалось по опроснику EORTC QLQ CORE 30.

**Результаты:** клинические симптомы поражения кишечника до лечения в группе, получавших Экофлор, отмечены в 85,72% случаев, после лечения – 71,43%, количество лактобактерий увеличилось с 4,42±0,60 млн/г до 6,27±0,47 млн/г (p=0,02), кишечной палочки с 137,45±21,55 млн/г до 223,76±34,44 млн/г (p=0,04). Уменьшилось количество кишечной палочки со сниженными ферментативными свойствами с 15,22% до 4,35% (p=0,08), потенциально-патогенной микрофлоры на 4,35%, энтерококков на 36%. У пациентов, принимавших Биовестин-лакто, несколько улучшились клинические симптомы поражения кишечника, повысилось содержание бифидофлоры с 0,59±0,33 до 1,40±0,54 млрд/г (p=0,02). Содержание кишечной палочки со сниженными ферментативными свойствами уменьшилось с 13,33% до 6,67% (p=0,27), потенциально-патогенной микрофлоры на 13,33%. До приема Дюфалака симптомы поражения кишечника выявлены у 85,19% пациентов, после – 81,48%, количество бифидобактерий увеличилось с 1,60±0,72 млрд/г до 2,94±0,86 млрд/г (p=0,04), уменьшилось количество потенциально-патогенной микрофлоры на 3,71%. Прием Экофлора, Биовестин-лакто, Дюфалака достоверно уменьшали степень тяжести дисбактериоза (p=0,0002 и p=0,005, p=0,05 соответственно). Улучшились показатели качества жизни.

**Вывод:** использование реабилитационной терапии у больных лимфомами улучшает клинические симптомы заболевания, показатели микробиоценоза и качество жизни.

## Клинико-генетический анализ факторов риска развития рака яичников

Заикина Ю.С.<sup>1</sup>, Анисименко М.С.<sup>2</sup>, Гуляева Л.Ф.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Новосибирский государственный университет*  
<sup>2</sup>*НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН*

Рак яичников (РЯ) является сегодня одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В связи с бессимптомным течением РЯ часто диагностируется на поздних стадиях. В связи с этим ранняя диагностика РЯ остается острой проблемой современной онкогинекологии. Одним из подходов к решению этого вопроса является выявление факторов риска данного заболевания. В настоящей работе было проведено клинико-генетическое исследование больных РЯ, где было проанализировано 352 истории болезни пациенток с диагнозом РЯ, проходивших лечение в гинекологическом отделении Новосибирского областного онкодиспансера (2005-2009 гг.). У 181 женщины исследовано наличие функциональных мутаций в генах ферментов метаболизма эстрогенов (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *SULT1A1*, *CYP19*) и *BRCA1* (мутация 5382insC). Выявлено, что факторами риска РЯ являются: возраст 40-60 лет; раннее начало менархе; отсутствие беременностей в анамнезе; ожирение, артериальная гипертензия, а также мутации в гене ароматазы *CYP19* (Arg264Cys) и *BRCA1* (для Новосибирской области частота этой мутации составила 2% среди женщин, больных раком яичников).

*Работа поддержана грантом Минобразования (НК-538П).*

## **Фаготерапия болезней мочевыводящих путей**

Козлова Ю.Н., Репин В.Е., Яковец Е.А., Шевела А.И., Власов В.В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Химиотерапия бактериальных заболеваний мочевыводящих путей – основной метод лечения этих болезней. Хотя описано применений около 600 препаратов (среди них более 100 антибиотиков), инфекции мочевых путей до настоящего времени занимают первое место среди всех госпитальных инфекций. Одним из переживающих ренессанс методов лечения являются литические бактериофаги. Разработанные нами методы поиска перспективных штаммов бактериофагов позволяют в короткое время подобрать индивидуальный препарат(ы), обойдя генетические системы патогенна, уменьшающие эффект применения фага. Доказана возможность сочетанного применения фагов и химиотерапии в лечении болезней мочевыводящих путей.

Таким образом, фаготерапия инфекций мочевыводящих путей является эффективным самостоятельным видом лечения, а также может использоваться в комбинации с антибактериальной химиотерапией.

*Работа поддержана программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине» (проект №21.32).*

## Современный взгляд на генетику метаболического синдрома

Кудрявцева Е.А.<sup>1,2</sup>, Воронина Е.Н.<sup>1</sup>, Долганова Т.Г.<sup>1</sup>, Палапа С.В.<sup>1</sup>, Филипенко М.Л.<sup>1</sup>, Лифшиц Г.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

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

Метаболический синдром (МС) в последние годы привлекает пристальное внимание, что обусловлено в первую очередь широким распространением данного симптомокомплекса в популяции (от 14 до 24%). Кроме того, за последние годы МС демонстрирует устойчивый рост среди молодёжи. Одним из ключевых вопросов на сегодняшний день является изучение молекулярных механизмов развития МС. Согласно результатам исследований последних двух десятилетий, МС является многофакторным заболеванием, предрасположенность к которому обусловлена сочетанием аллелей многих генов. Поиск генов, предрасполагающих к развитию МС, осуществляется преимущественно методом генов-кандидатов, а также методом полногеномного анализа ассоциаций (GWAS).

Нами была проведена репликация выявленных в GWAS полиморфных локусов генов *FTO*, *INSIG2*, *ADRB3*, *GNB3*, *ApoA5*, *PPARγ*, *TCF7L2*, *TNFα* и *LPL*. Определена распространенность аллелей в группе больных МС (520 человек) и контрольной группы пациентов (576 человек), проживающих в Западно-Сибирском регионе РФ. Различий в частоте встречаемости аллелей между группой больных МС и контрольной не выявлено.

Новым и, несомненно, важным, направлением в изучении МС является фармакогеномика. Комплексность патогенеза значительно осложняет лечение больных МС, поэтому прогнозирование влияния лекарства на пациента актуально для клиницистов. Важным звеном в механизме действия фармакопрепаратов является работа метаболизирующих ферментов, а также рецепторов, на которые направлено воздействие. В настоящее время группами ученых разных стран начаты исследования выраженности эффекта препаратов от ожирения и сахарного диабета 2 типа в зависимости от генетического статуса пациентов.

## **Фотодинамическая диагностика и терапии злокачественных новообразований**

В.Г. Куликов, А.И. Шевела, Г.И. Лифшиц

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Фотодинамическая диагностика и терапия относится к разряду фотохимиотерапии, которая основана на использовании веществ, способствующих повышению чувствительности тканей к солнечному или искусственному свету, и в этом качестве метод существует уже несколько тысяч лет. В лечении заболеваний неонкологического профиля фотохимиотерапия сегодня используется достаточно широко. Эти вещества активно поглощают световую энергию определенной длины волны и переводят ее в химическую, вызывая в ткани цепь окислительных процессов, приводящих к ее повреждению или гибели. Основным механизмом ФДТ является образование синглетного кислорода, мощного окислителя, повреждающего жизненно важные структуры опухолевых клеток. Кроме того, при поглощении световой энергии сенсibilизаторы начинают активно флюоресцировать на длине волны, характерной для данного сенсibilизатора, что и позволяет использовать их для диагностики злокачественной опухоли. Таким образом, эти опухолетропные вещества путем активного свечения позволяет выявлять даже небольшие, в т.ч. скрытые злокачественные опухоли, а селективность их повреждающего действия открывает возможность избирательно разрушать опухоль с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани. Показаниями к ФД диагностике являются выявление очагов избыточного накопления фотосенсibilизатора на участках визуально не измененной слизистой оболочки, проведение дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, диагностика первично множественных опухолевых поражений слизистых оболочек и уточнение границ распространения опухолевого поражения. В основе ФДТ лежит три основных механизма воздействия на опухолевые ткани: прямой цитотоксический эффект, мишенями которого являются мембраны и жизненно важные структуры клеток; тромбоз сосудов, питающих опухоль, и стимуляция иммунных противоопухолевых реакций.

Показаниями к ФДТ являются в основном поверхностные опухоли, ранние формы рака, локализующиеся в покровных слизистых оболочках, в эпидермисе кожи, а также резектабельные опухоли I-III стадий, стенозирующие опухоли. ФДТ используется также в составе комбинированного с лучевой терапией лечения, с операцией, а также в качестве паллиативного лечения больных, признанных некурабельными или толерантных к лучевому воздействию.

**Патогенетические критерии оценки эффективности применения сверхэластичных никелид титановых стентов у больных с рубцовыми поражениями внепечёночных желчных протоков**

Л.А. Куликова

*Центральная клиническая больница СО РАН, Новосибирск*

На основании результатов сравнительного исследования клинического состояния, флогогенного потенциала сыворотки крови в отдаленные сроки обследования определены основные патогенетические критерии оценки эффективности лечения больных с рубцовыми поражениями внепеченочных желчных протоков с использованием сверхэластичных никелид-титановых стентов.

Показано, что применение сверхэластичных никелид-титановых стентов у больных со стриктурами внепеченочных желчных протоков значительно повышает качество жизни пациентов, о чем свидетельствуют анкетные данные по опроснику SF-36.

Разработаны патогенетические критерии оценки эффективности применения сверхэластичных никелид-титановых стентов больным со стриктурами внепеченочных желчных протоков, основанные на оценке баланса про- и противовоспалительных цитокинов, про- и антиоксидантной активности сыворотки крови в соотношении с их клиническим состоянием в отдаленные сроки после хирургического лечения.

## Результаты применения лапароскопической аппендэктомии при деструктивном аппендиците в ЦКБ СО РАН

В.Ю. Лейкехман, В.А. Якубонис

*ИХБФМ СО РАН, Центральная клиническая больница СО РАН, Новосибирск*

Деструктивный аппендицит является одной из самых распространенных нозологий в составе ургентной абдоминальной патологии. Впервые лапароскопическую аппендэктомию при деструктивном аппендиците выполнил J. Schrieber (1987). Несмотря на прошедшие 23 года лапароскопическая аппендэктомия не стала «золотым стандартом» в хирургической практике. Тем не менее, применение малоинвазивной аппендэктомии завоевывает все больше сторонников. Стремление к выполнению аппендэктомии из лапароскопического доступа объясняется в первую очередь ограниченными возможностями полноценной ревизии брюшной полости при традиционной аппендэктомии, возможностью более адекватной санации под визуальным контролем, меньшей травматизацией брюшинного покрова, достижением менее выраженного болевого синдрома после операции, уменьшением числа гнойно-септических осложнений и лучшими косметическими результатами.

В хирургическом отделении ЦКБ СО РАН с 2005 по 2009 год было проведено 47 лапароскопических аппендэктомий при деструктивных формах аппендицита. Распределение больных по возрасту: 16-20 лет – 14 человек, 21-30 лет – 21 человек, 31-40 – 12 человек. Распределение больных по полу: мужчин – 16, женщин – 31. По степени деструкции червеобразного отростка: флегмонозный - 45, гангренозный - 2. Лапароскопическую аппендэктомию производили по классической методике. Для визуализации червеобразного отростка придавали больному положение Тренделенбурга с наклоном влево. Обработку брыжейки проводили наложением клипс или биполярной коагуляцией. В тех случаях, когда артерия не имела магистрального ствола или в брыжейке выражена жировая клетчатка и отмечалась ее воспалительная инфильтрация использовали коагуляционный способ биполярным зажимом. Обработку культи отростка производили викриловыми петлями, которые формировали сами, или, если позволяет диаметр отростка, титановыми клипсами. Культю отростка обрабатывали коагуляцией. Во всех случаях операцию заканчивали дренированием брюшной полости.

**Результаты:** Продолжительность оперативного вмешательства в среднем составила  $43 \pm 12$  минут, причем с наработкой опыта имеется тенденция к уменьшению этого времени. Из послеоперационных осложнений в 3-х наблюдениях имел место инфильтрат операционной раны в месте удаления червеобразного отростка из брюшной полости. Во всех случаях разрешился консервативно. Средний койко-день составил  $5 \pm 2$ . В связи с этим при строгом дифференцированном подходе к выбору пациентов для лапароскопической аппендэктомии при деструктивном аппендиците в начале применения методики возможно расширение показаний для применения миниинвазивной аппендэктомии. Преимуществами лапароскопической методики мы считаем меньшее число раневых осложнений в послеоперационном периоде, менее выраженный болевой синдром, раннюю реабилитацию больных, хороший косметический эффект.

## Соноэластография в дифференциальной диагностике опухолей ЖКТ

Махотин А.А., Куликов В.Г., Шевела А.И.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

**Актуальность.** Улучшение возможностей и повышение диагностической точности неинвазивной лучевой диагностики и дифференциальной диагностики опухолей пищеварительной трубки и сопутствующих лимфоаденопатий – актуальная задача онкологии, хирургии, лучевой диагностики. **Цель:** оценить возможности соноэластографии (СЭГ) в предоперационной диагностике опухолей пищеварительной трубки и сопутствующих лимфоаденопатий. **Материал и методы** СЭГ – инновационная УЗ технология для оценки эластичности ткани, производилась на сканере HITACHI EUB-8500 при эндосонографии (ЭСГ) либо интракавитальном сканировании (ИКС) конвексными высокочастотными датчиками с частотой – 8-12 МГц пациентам с новообразованиями пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника и региональными лимфоаденопатиями параэзофагальной и других смежных локализации. Ретроспективному анализу подвергнуты 34 случая последовательных клинических наблюдений за 18-ти месячный период работы, где УЗ исследование с применением ЦДК и ИД было дополнено проведением СЭГ и последующим гистологическим исследованием операционного материала. Исследования производились в реальном времени при умеренном давлении датчиком, с получением изображения на двойном экране (слева – СЭГ изображение, справа – изображением в В – режиме). Размеры образований и лимфатических узлов составили от 10 до 65 мм. Для оценки жесткости (эластичности) опухолевых процессов вместе с УЗ эндосонографией с оценкой ЦДК и ИД, проводилась «виртуальная пальпация» с получением изображения деформации в зоне интереса в виде цветового кодирования на экране и оценки КЖ. При СЭГ проводилась оценка коэффициента жесткости (КЖ) образований и лимфатических узлов. Во всех случаях опухолевого поражения КЖ превышал 19. Среднее затратное время для проведения соноэластографии при УЗИ составило 6 минут. **Результаты и их обсуждение** Доброкачественные образования окрашивались однородно или мозаично преимущественно в мягкие тона (зеленый цвет), в редких случаях неоднородно, но с преобладанием мягких тонов, с КЖ от 0,5 до 18,5. Злокачественные образования кодировались при СЭГ мозаично или однородно в темные (синие цвета) с КЖ более 19. СЭГ позволяет до операции произвести предварительную оценку опухолевых процессов ЖКТ, что важно при выборе тактики лечения и объема оперативного вмешательства. **Выводы.** СЭГ повышает диагностическую точность УЗД при ЭСГ и ИКС опухолевых процессов желудочно-кишечного тракта. Значение КЖ > 19 – высокоспецифичный эхографический СЭГ критерий злокачественности опухолей ЖКТ.

**Новый способ получения биоматериала для выявления инфекционных агентов полости матки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени**

Махотина Н.Е.<sup>1</sup>, Махотин А.А.<sup>1</sup>, Нагайцев В.М.<sup>1</sup>, Гавазюк Е.П.<sup>2</sup>, Цветкова Е.Е.<sup>2</sup>, Чикова Е.Д.<sup>1</sup>,  
Шевела А.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*ИХБиФМ СО РАН, Новосибирск; <sup>2</sup>НГУ, Новосибирск*

Внутриматочная инфекция – частая причина женского бесплодия, невынашивания беременности, внутриутробной инфекции плода. Выявление инфекционных агентов полости матки и маточных труб – актуальная проблема современной репродуктивной медицины и лабораторной диагностики. В силу разных причин агенты внутриматочной инфекции часто не выявляются методами иммуноферментного анализа и полимеразой цепной реакции (PCR) в мазках из цервикального канала. В целях выявления внутриматочной инфекции нами предложен новый способ получения биоматериала для выявления методом PCR в режиме реального времени (RT-PCR) инфекционных агентов полости матки, при проведении поэтапной контрастной гистеросальпингосонографии (КГССГ) - патент №2290067. Как мы уже показали ранее, данная методика позволяет с высокой точностью комплексно оценить репродуктивную систему женщины и зарегистрировать или исключить главные факторы – яичниковый, трубный, маточный и генитальный эндометриоз, указывающие на 17 из 22 причин женского бесплодия и применяется как необходимое диагностическое пособие у инфертильных женщин. При проведении процедуры поэтапной КГССГ на первом этапе выполняется анэхогенное контрастирование полости матки физиологическим раствором – гистеросонография. Обычно физиологический раствор, применяемый для контрастирования полости матки, банально утилизируется, то есть безвозвратно теряется и не используется в диагностических целях. Физиологический раствор, полученный из полости матки после первого этапа КГССГ, как показало цитологическое исследование, содержит эпителиоциты маточных труб, клетки эндометрия, лейкоциты и некоторое количество дегриса, это позволяет нам предположить, что данный биоматериал будет более полно отражать инфекционный импринтинг полости матки и маточных труб. Мы провели исследование полученных из полости матки промывных вод (физиологический раствор) методом RT-PCR на анализаторе CFX – 96 (BioRad Laboratoris, Inc., USA) в целях детекции микоплазмоза, вирусов герпеса 1,2 типа, цитомегаловируса, трихомонад, уреоплазмоза, хламидийной инфекции. Получены результаты исследований пациенток в ходе проведения КГССГ в 123 последовательных клинических случаях. В 27 случаях зарегистрирована *Ureaplasma spp.*, в 3 случаях выявлен вирус герпеса, в 4 случаях цитомегаловирусная инфекция. Таким образом, в 28% последовательных клинических случаев КГССГ у пациенток состоящих в бесплодном браке регистрировались внутриматочные инфекционные агенты, оказывающие существенное влияние на структуру бесплодия, репродуктивные потери и случаи внутриутробного инфицирования. Полученные в ходе исследований результаты свидетельствуют в пользу очевидной целесообразности исследования методом RT-PCR физиологического раствора, возвращаемого на первом этапе КГССГ из полости матки.

## **Частота мутаций гена рецептора тиреотропного гормона при узловом и многоузловом токсическом зобе в г. Новосибирске**

Малахина Е.С., Филипенко М.Л., Микитинская А.К.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Заболеваемость узловым зобом в Новосибирской области составляет 0,82 на 1 тыс. населения. В патогенезе данного заболевания помимо роли факторов внешней среды доказана роль генетического фактора - мутации гена рецептора ТТГ. Определение мутаций гена рецептора ТТГ на этапе диагностики узлового зоба позволит осуществить индивидуальный подход к планированию наблюдений и лечению пациентов (жителей г. Новосибирска). Данное исследование являлось ретроспективным, в него вошли 33 пациента подвергнутые хирургическому лечению по поводу узлового и многоузлового токсического зоба. Исследуемая группа пациентов имела более молодой возраст, чем больные с диагнозом «декомпенсированная функциональная автономия щитовидной железы» в Европе. Впервые в российской популяции определена частота мутаций гена рецептора ТТГ, которая составила 18,2%. Ни у одного из пациентов с обнаруженным генетическим дефектом не было отягощенного семейного анамнеза заболеваний щитовидной железы. Были выявлены следующие замены: 515 (Ile→Asn), 528 (Arg→Gly), 528 (Arg→Ser), 543 (Val→Ile), 543 (Val→Gly), 553 (Ala→Val). Полученная частота не отличается от аналогичных показателей для популяций Европы, но ранее при функциональной автономии щитовидной железы данные мутации для кавказоидной расы описаны не были.

*Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАН №17.*

## **Основные факторы риска и их влияние на развитие дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертонией**

Могучая И. В., Кулешова Ю.Г., Попова Л. В., Николаев К.Ю.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск  
Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск*

В настоящее время насчитывают более 200 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Объединяющим началом для всех факторов является то, что рано или поздно, прямо или косвенно, все они вызывают повреждение сосудистой стенки, и прежде всего, в ее эндотелиальном слое. Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих ССЗ.

Целью данной работы является выделение ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертонией и определение их влияния на дисфункцию эндотелия микроциркуляторного русла для последующей коррекции лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 154 пациента. Исследование состояло из двух частей: в первой части обследованы больные с артериальной гипертонией 154 пациента, из них 91 мужчин (59%) и 63 женщин (41%). Средний возраст обследованных лиц  $67,21 \pm 1,24$ ; во второй части исследования из лиц первой группы методом случайной выборки была сформирована группа из 54 человек: 26 мужчин (48%) и 28 женщин (52%). Средний возраст обследованных лиц  $65,56 \pm 2,18$ . Всем пациентам на стационарном этапе проводилась оценка пола, возраста, показателей антропометрии, липидной триады (общий холестерин, альфа-холестерин, триглицериды), глюкозы крови, ЭхоКГ, оценка УЗИ сердца, периферических артерий, артериального давления, анализ анамнестических данных и медицинской документации. Исследование микроциркуляторной сосудистой реактивности к вазоактивному веществу (инсулину) определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе кровотока ЛАКК-02.

Основные результаты: -дислипидемия (74%), избыточная масса(74,6%) и возраст (72,4%) являются наиболее часто встречающимися факторами риска у наших пациентов. При этом сочетание таких факторов риска как дислипидемия и избыточная масса тела является наиболее распространенным (61,7%). В работе впервые была оценена сосудистая реактивность микроциркуляторного русла к инсулину. Выявились зависимости между показателями окклюзионной пробы и сосудистой реактивности к инсулину и такими факторами риска как дислипидемия, гиподинамия, избыточная масса тела. Обнаружено неблагоприятное влияние факторов риска на показатели резервного капиллярного кровотока и сосудистой реактивности к инсулину, что свидетельствует об их влиянии на развитие дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертонией.

## Сифилис в оториноларингологии

Никулина Г.М.

*ИХБФМ СО РАН, ЦКБ СОРАН, Новосибирск*

Начавшийся в России с 1990 года рост заболеваемости сифилисом венерологи оценивают как эпидемический, поскольку уровень заболеваемости в 90-х годах повысился более, чем в 60 раз по сравнению с последним спокойным 1989 годом. После 2000-го года по России в среднем наметился небольшой спад заболеваемости, однако количество больных сегодня превышает уровень 80-х более, чем в 45 раз.

Основными причинами наблюдаемого эпидемического роста сифилиса является активизация путей передачи инфекции вследствие коммерциализации сферы интимных услуг, усиления миграции населения, падения морали. Плачевно, что при достаточной санитарной просвещенности населения чувство ответственности за заражение другого человека венерическим заболеванием нередко отсутствует.

В связи с вышеизложенным, изменился портрет больного сифилисом по сравнению с таковым времен Советского Союза. Расширился возрастной диапазон приобретенного сифилиса. Современный больной сифилисом чаще всего благополучен социально; обеспечен доступной квалифицированной медицинской помощью; санитарно просвещен в отношении инфекций, передаваемых половым путем, но не следует рекомендациям. Среди первичного сифилиса преобладают формы иных локализаций, т.е. с проявлением заболевания вне половых органов. Сифилис предусматривает уголовную ответственность, в связи с чем у пациентов пользуются популярностью анонимные методы диагностики и лечения.

Диагностика заболевания проводится по комплексу положительных серологических реакций: RW, ИФА, РПГА, МРП. Статистическая информация по заболеваемости является закрытой и предназначена только для внутреннего пользования. Опираясь на нее, могу сообщить только то, что за 9 месяцев 2009 года в медицинском центре «Эгими - Сибирь» принято в 1,5 раза больше больных lues, чем в 2008 году. За последние 1,5 месяца на приеме оториноларинголога выявлено 3 больных сифилисом. история болезни каждого пациента имеет особенности заслуживающие вашего внимания.

Больная N, студентка вуза, диагноз первичный сифилис других локализаций (небная миндалина), сопутствующий- чесотка, ВИЧ.

Больной С 44 года сотрудник милиции, диагноз – вторичный сифилис. Сопутствующий диагноз – хронический тонзиллит, риносинусит, тугоухость.

В заключение хотелось бы сказать следующее: ЛОР врач не может существенно повлиять на эпидемический рост сифилиса в России. Однако, отоларинголог может внести свой вклад в снижение распространения сифилиса выявлением таких больных и направлением их на спец.лечение. Для этой цели ЛОР врач должен иметь определенную lues- настороженность, представлять симптомы первичного сифилиса, не пренебрегать диагностикой сифилиса у пациентов, принятых на аппаратных методах лечения, быть бдительными.

## Плазменная стернотомия

Б.Н. Козлов<sup>2</sup>, М.С. Кузнецов<sup>2</sup>, А.Г. Николаев<sup>1</sup>, Е.М. Окс<sup>1</sup>,  
В.М. Шипулин<sup>2</sup>, Г.Ю. Юшков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт сильноточной электроники СО РАН, Томск*

<sup>2</sup>*Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск*

Наибольшую свободу действий для хирурга в переднем средостении предоставляет срединная стернотомия, которая является доступом выбора при выполнении большей части сердечно-сосудистых операций, а так же наиболее оптимальным оперативным доступом в онкологии при опухолях переднего средостения. На сегодняшний день арсенал кардиоторакальных хирургов ограничен в основном электромеханическими пилами-стернотомиями. Данным устройствам присуща простота конструкции и высокая скорость проведения стернотомии, что является их существенными достоинствами. С другой стороны, рассечение грудины пилой сопровождается значительным кровотечением из губчатого вещества костной ткани, а использование медицинского воска для остановки кровотечения к тому же увеличивает риск инфицирования, повышающий вероятность послеоперационных осложнений.

Альтернативным методом проведения операции стернотомии является использование плазменного скальпеля. В докладе приведены результаты экспериментов на собаках по рассечению грудины с последующим исследованием морфофункциональных изменений костной ткани, показывающие преимущества этой технологии, такие как существенно более низкий уровень кровопотери, а также асептический и антисептический эффект.

С целью уменьшения времени проведения операции до уровня, характерного для традиционных методов, предложен стернотом-коагулятор, в котором положительные качества, присущие механическим пилам, совмещены с коагуляционным и антисептическим эффектом, характерным для плазменного скальпеля. Представлены результаты экспериментального исследования по проведению операции стернотомии указанным оборудованием, обсуждается перспектива его клинического использования.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине".*

## **Исследование корреляционных связей между динамикой цитокинового профиля и адекватностью анестезии при лапароскопических операциях**

А.Ю. Патрушев

*Центр новых медицинских технологий в Академгородке, Новосибирск  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

**Цель исследования:** Исследование корреляционных связей между динамикой цитокинового профиля и адекватностью анестезии при лапароскопических операциях.

**Материалы и методы:** Проанализировано 200 историй болезни пациентов, находившихся в хирургическом отделении ЦНМТ, которым были выполнены лапароскопические операции на органах малого таза и осуществлен периоперационный мониторинг биохимических маркеров стресса и цитокинового профиля.

**Результаты:** Выявлены ассоциации показателей цитокинового профиля и гормонального спектра плазмы крови с параметрами биоэлектрической активности коры головного мозга. На основании полученных данных разработаны алгоритмы адекватности проводимой анестезии.

## Распределение групповых антигенов эритроцитов у доноров и пациентов ЦКБ СО РАН

Пермякова В.И.

*Центральная клиническая больница СО РАН, Новосибирск*

Изучение частоты встречаемости групповых антигенов и эритроцитарных фенотипов среди пациентов и доноров ЦКБ СО РАН важно для понимания того, насколько часто и при каких условиях происходит аллосенсибилизация к групповым антигенам, а также для разработки научно обоснованных рекомендаций по предупреждению посттрансфузионных осложнений. Кроме того, знание частоты распределения антигенов и фенотипов позволяет рационально планировать заготовку компонентов крови, проводить оценку демографических показателей района.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты распределения антигенов групповых систем АВО, Резус и Келл. Материалом исследований служили пробы крови (эритроциты и сыворотки) 5241 доноров и пациентов стационара ЦКБ СО РАН. В работе использованы общепринятые методы иммуносерологического исследования эритроцитов и сывороток крови: применяли тест-системы со специфичностью анти-В, -А, -D, -С, -с, -Е, -е, -К, (ООО «Гемостандарт», Москва), стандартные эритроциты О(I), А(II), В(III), изготовленные в Новосибирском Центре Крови. Определение эритроцитарных групп крови выполняли в соответствии с утвержденными нормативными документами.

У 5241 обследованных из числа доноров и пациентов установлено следующее распределение групп крови по системе АВО: О(I) имели 1820 человек (34,7%), А(II) – 1795 (34,2%), В(III) – 1177 (22,5%), АВ(IV) – 449 (8,6%) человек. По системе Rh 995 человек (19%) были Rh –отрицательными, а 5 человек обладали фенотипом D<sup>u</sup>. По системе Kell было выявлено 436 (8,3%) K<sup>+</sup>.

При исследовании антигенов Rh –Hr среди доноров и пациентов выявлено 12 фенотипических групп: CCDEe (0,6%), CcDEe (16,6%), CCDee (13,7%), CcDee (33%), ccDEE (0,8%), ccDEe (15,3%), ccDee (1,8%), Ccdee (1,9%), ccddee (15,8%), CcDEE (0,3%), CCdee (0,5%), ccdEe (0,4%). Наиболее часто встречался фенотип CcDee, на втором месте – фенотип CcDEe, фенотип ccdee встречался в 15,8%.

Сравнительный анализ полученных результатов с аналогичными показателями в других популяциях показал, что распределение фенотипов среди доноров и пациентов ЦКБ СО РАН не отличается существенно от европейских сообществ. Таким образом, проведенные исследования позволили установить ряд особенностей, характеризующих население ННЦ по распределению основных клинически значимых эритроцитарных антигенов.

На основе полученных данных создан регистр типированных доноров, позволяющий проводить поиск лиц с требуемым фенотипом для индивидуального подбора крови сенсibilизированным больным. Указанный регистр используется для выявления и изучения противозэритроцитарных антител у доноров, больных и беременных.

## Изучение основных параметров фертильности и гормонального статуса у мужчин города Новосибирска

А.В. Попова<sup>1</sup>, М.А. Клещев<sup>2</sup>, Н.Д. Темников<sup>3</sup>, Л.В. Осадчук<sup>2</sup>

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

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

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

На протяжении последних 60 лет в различных странах показатели мужской фертильности неуклонно ухудшаются. Цель настоящего исследования – изучить показатели качества спермы и гормонального статуса у мужчин города Новосибирска и сравнить их с аналогичными данными у мужчин из других регионов мира, представленными в литературе.

Исследована выборка из 125 мужчин активного репродуктивного возраста ( $30.6 \pm 0.6$  лет). Обследование испытуемых включало анкетирование, осмотр врачом андрологом, взятие периферической крови для определения репродуктивных гормонов и эякулята для оценки концентрации сперматозоидов, доли подвижных сперматозоидов и их морфологии. Полученные данные показали, что гормональный статус испытуемых мужчин не отличался от физиологической нормы. Параметры мужской фертильности были в пределах нормы, принятой ВОЗ (2001), за исключением концентрации сперматозоидов  $36.0 \pm 2.79$  млн/мл, которая была близка к нижней границе нормы ( $N = 20-120$  млн/мл), доли подвижных сперматозоидов –  $38.8 \pm 2.7\%$ , которая была снижена по сравнению с нормой ( $N > 50\%$ ), доли морфологически нормальных сперматозоидов –  $15.7 \pm 6.3\%$ , которая находилась на нижней границе нормы ( $N > 14\%$ ). Индекс массы тела (ИМТ) у испытуемых составил  $25.85 \pm 0.45$  кг/м<sup>2</sup>, а битестикулярный объем  $39.4 \pm 0.6$  см<sup>3</sup>. Заболевания репродуктивной системы были обнаружены у 42.4% обследуемых. Установлена отрицательная взаимосвязь между ИМТ и уровнем тестостерона ( $r = -0.5$ ;  $p < 0.05$ ), положительная взаимосвязь между концентрацией и долей подвижных сперматозоидов ( $r = 0.81$ ;  $p < 0.05$ ), а также между долей подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов ( $r = 0.34$ ;  $p < 0.01$ ). Показатели фертильности у мужчин г. Новосибирска отличались от таковых у жителей Европы и США, особенно в отношении концентрации и доли подвижных сперматозоидов.

*Работа поддержана грантом СО РАН (Интеграционный проект №84).*

## Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа

Рудницкая Т.А., Колпаков М.А., Румянцева Н.В., Коваленко Н.Г., Малиновская Я.В., Зуева Т.В.

*НГУ, Фонд Медсанчасть-168, ГБУЗ НСО Центр СПИД, г. Новосибирск*

**Цель.** Оценить возможную связь гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с уровнем маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) – эндотелином-1, молекулами межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), молекулами сосудистой клеточной адгезии-1 (sVCAM-1), фактором Виллебранда (VWF) и десквамированными эндотелиоцитами (ДЭЦ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

**Материалы и методы.** Обследовано 35 больных СД 2 в возрасте от 42 до 82 лет, в среднем 63,5 года, 16 женщин и 19 мужчин, со стажем сахарного диабета от 1 года до 30 лет в среднем 7,6 лет. Концентрацию общего гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке определяли методом иммунолюминисценции на анализаторе Иммулайт-2000 (Simens), за нормальные значения принимались 5,0-12,0 мкмоль/л. Для оценки ДЭ в сыворотке крови определяли концентрации эндотелина-1 (норма 0,00-0,35 фмоль/мл), sICAM-1 (норма 129,9-297,4 нг/мл), sVCAM-1 (норма 675-1693 нг/мл) и VWF (норма 30-180%). Определение количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме проводилось по методу J. Hladovec (1973), нормальная концентрация 6 кл/мкл. Для статистической обработки данных использовались методы непараметрической статистики.

**Результаты.** При обследовании у больных СД 2 ГГЦ свыше 12,0 мкмоль/л выявлена в 17 случаях (48%). Не выявлено зависимости концентрации ГЦ от пола, давности заболевания и тяжести течения основного заболевания. Установлено, что средняя концентрация ГЦ у больных СД 2 составила 12,2 мкмоль/л. Проведен корреляционный анализ между концентрацией ГЦ и изучаемыми маркерами ДЭ. Выявлена прямая корреляционная связь концентрации ГЦ с уровнями эндотелина-1 ( $R=0,32$ ,  $p<0,05$ ), VWF ( $R=0,47$ ,  $p<0,05$ ), sVCAM-1 ( $R=0,30$ ,  $p<0,05$ ); корреляционных связей концентрации ГЦ с другими исследуемыми маркерами ДЭ не выявлено. Пациенты с СД 2 были разделены на две группы: с ГГЦ (1-ая группа), и с нормальным содержанием ГЦ (2-ая группа). Средние концентрации ГЦ в исследуемых группах составили 17,62 мкмоль/л и 9,03 мкмоль/л, соответственно ( $Z=7,27$ ,  $p=0,000003$ ), средние концентрации эндотелина-1 в обеих группах превышали норму, однако статистически значимо были выше в 1-ой группе, чем во 2-ой и составили 3,15 фмоль/мл против 0,96 фмоль/мл ( $Z=4,18$ ,  $p=0,000029$ ). Средние концентрации sVCAM-1 в 1-ой группе были выше нормы и статистически значимо превышали аналогичные показатели во 2-ой группе – 2019,33 нг/мл против 1600,22 нг/мл ( $Z=4,49$ ,  $p=0,000007$ ). Концентрации VWF в обеих группах были в пределах нормы – 67,44% против 36,83% ( $Z=4,49$ ,  $p=0,000007$ ). Концентрации sICAM-1 в обеих группах были в пределах нормы – 198,41 нг/мл против 211,12 нг/мл ( $Z=3,56$ ,  $p=0,000366$ ). Концентрации ДЭЦ в обеих группах превышали нормальные показатели, однако в 1-ой группе были статистически значимо выше, чем во второй – 14,22 кл/мкл против 13,19 кл/мкл ( $Z=3,27$ ,  $p=0,001060$ ).

**Заключение.** Гипергомоцистеинемия – частое нарушение обмена аминокислот, выявляемое у 48% больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Новосибирске. Гомоцистеин коррелирует с маркерами эндотелиальной дисфункции – VWF, эндотелином-1 и sVCAM-1. Концентрации эндотелина-1, sVCAM-1 и десквамированных эндотелиоцитов у больных сахарным диабетом 2 типа и гипергомоцистеинемией статистически значимо выше, чем у больных сахарным диабетом 2 типа и нормальным содержанием гомоцистеина, что свидетельствует о повреждении эндотелия и прогрессировании атеросклероза у таких пациентов и говорит о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы.

## **Возможности магнитно-резонансной томографии в комплексной диагностике тромботических поражений внутричерепных венозных синусов и внутренних яремных вен**

Савельева Л. А.<sup>1</sup>, Ежова О. Б.<sup>1,2</sup>, Тулупов А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Институт «Международный томографический центр» СО РАН,  
Новосибирск*

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

Трудности дифференциальной диагностики на фоне слабой выраженности клинических проявлений и высокой variability анатомо-топографического строения венозных структур головного мозга и шеи создали ошибочное представление о редкости расстройств церебрального венозного кровообращения. Кроме того, существующие методы лучевой диагностики в большинстве своем дают возможность только структурной оценки венозных коллекторов, в то время как вопросы функционального состояния венозного звена мозговой гемодинамики и влияющих на него факторов в большинстве работ остаются не исследованными. В то же время, магнитно-резонансная томография располагает всеми средствами для комплексной диагностики различных нарушений венозного оттока от головного мозга, и в частности – тромботического поражения крупных венозных синусов и внутренних яремных вен. В данной работе рассмотрены гемодинамические эффекты потока крови в сложной системе венозных коллекторов головного мозга и шеи – как в условиях нормы, так и у пациентов с тромботическим поражением. В условиях нормы параметры кровотока зависят от размеров поперечного сечения и строения стенки сосуда на внутричерепном и экстракраниальном уровне, а также предполагают влияние таких факторов как турбулентный и ламинарный характер потока, угол наклона сосуда, варианты его топографической ориентировки, наличие или отсутствие экстравазальных влияний и др. Нами было показано, что при формировании тромбозов происходит существенное изменение путей оттока венозной крови из полости черепа, с вовлечением коллатеральных сосудов и формированием выраженной асимметрии, что отражается не только в анатомо-структурных изменениях, но и в количественных характеристиках кровотока по пораженным и интактным сосудам.

*Исследования поддержаны грантам Президента РФ в поддержку ведущих научных школ (НШ-7643.2010.3) и программой Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «У.М.Н.И.К.» (НИОКР №16У/02-10).*

## **Эндовенозная лазерная коагуляция - современный подход к лечению варикозной болезни вен нижних конечностей**

Шевела А. И., Новикова Я. В., Севостьянова К. С., Салостий К. А.

*Центр новых медицинских технологий ИХБФМ СО РАН, Новосибирск*

Вопросы современных подходов к хирургическому лечению варикозной болезни вен нижних конечностей являются наиболее обсуждаемыми на международных и российских конгрессах и форумах.

Цель: оценка эффективности эндовенозной лазерной коагуляции у пациентов с варикозной болезнью С2 – С6 клинических классов (СЕАР).

Материалы и методы: в исследование включены 244 пациента с варикозной болезнью вен нижних конечностей С2 – С6 клинических классов (СЕАР). 52 пациентам основной группы было выполнено 62 вмешательства в объеме эндовенозной лазерной коагуляции на хирургическом аппарате ЛСП «ИРЭ-Полус» (длина волны 0,97 мкм) в импульсном режиме с мощностью 18 – 24 Вт в комбинации с минивенэктомией по Muller или с микропенной эхосклерооблитерацией. 192 пациентам группы контроля было выполнено 300 комбинированных операций в объеме кроссэктомии, венэктомии («короткий» стриппинг), минивенэктомии по Muller, субфасциальной эндоскопической диссекции несостоятельных перфорантных вен (при наличии трофических расстройств мягких тканей).

Результаты: использование метода эндовенозной лазерной коагуляции приводит к уменьшению длительности операции на 16%, сроков госпитализации на 24,24%, частоты послеоперационных осложнений в 2,4 раза в сравнении со стандартным хирургическим лечением. По результатам проведенного ангиосканирования в сроки 1,3 и 6 мес после лечения рецидивов заболевания отмечено не было.

## Оптимизация методики УЗ исследования в алгоритме диагностики нарушений кровообращения в системе позвоночных артерий

Сафронова О.А., Ненарочнов С.В., Бабко А.Н., Шевела А.И.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Шейный спондилёз является причиной неврологических симптомов, в основе которых лежат сосудистые нарушения. Дисциркуляторные нарушения в ВБС, развивающиеся вследствие дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника, обозначают как синдром позвоночной артерии (ПА). Чаще всего ВБН обусловлена повреждением V2 сегмента ПА, проходящей в канале поперечных отростков шейных позвонков. Для возникновения нарушений в субокципитальном отделе ПА наибольшее значение имеют экстравазальные воздействия.

Предложенный ранее способ диагностики экстравазальной компрессии путём проведения поворотной пробы (оценка линейной скорости кровотока (ЛСК) непосредственно в интракраниальных отделах ПА) в силу различных причин имеет серьёзные ограничения, начиная с наличия УЗ сканера с датчиком для транскраниального сканирования и заканчивая состоянием пациента.

В разработанной УЗ методике диагностики нарушений кровообращения в системе ПА поворотная проба выполняется на уровне V2 сегмента, который более доступен для четкой визуализации и оценки кровотока по ПА. Исследованы 50 пациентов с клиническими проявлениями ВБН различной степени выраженности. В 10 случаях четко диагностирован уровень экстравазальной компрессии, что также было подтверждено данными рентгенографии шейного отдела позвоночника или данными томографии. Таким образом, в 20% клинических случаев диагноз ВБН, связанной с патологией шейного отдела позвоночника, может быть установлен без таких методов исследования, как рентгенография шейного отдела позвоночника и МРТ или КТ. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют в пользу целесообразности широкого внедрения разработанной УЗ методики диагностики нарушений кровообращения в системе ПА путём выполнения поворотной пробы на уровне V2 сегмента, в том числе и в детской практике.

## Бесконтактная МР - томография в обследовании пациентов с венозными тромбозами различной локализации

<sup>1</sup>К. С. Севостьянова, <sup>2</sup>А. А. Тулупов, <sup>1</sup>А. И. Шевела

<sup>1</sup>Центр новых медицинских технологий института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup>Институт «Международный Томографический Центр» СО РАН, Новосибирск.

**Цель исследования:** определить возможности и преимущества магнитно-резонансной томографии в обследовании пациентов с венозными тромбозами различной локализации.

**Материалы и методы.** Обследовано 15 пациентов с острыми флеботромбозами и посттромботической болезнью нижних и верхних конечностей.

На МР-томографе «Achieva» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 1,5 Т было проведено исследование 15 пациентов с острыми флеботромбозами и посттромботической болезнью нижних и верхних конечностей. Во всех случаях исследование начинали с рутинного протокола МР-томографии. Кроме того, проводили бесконтрастную трехмерную МР-ангиограмму, а для детального изучения количественных параметров венозного кровотока была использована методика количественной оценки потока Quantitative Flow (Q-Flow).

### **Результаты и обсуждение.**

Использованные методики МР-томографии позволяют с высокой точностью определить локализацию поражения и степень окклюзии сосуда, получить информацию о сопутствующей патологии, путях коллатерального оттока. На основании этих данных можно корректировать консервативное и оперативное лечение. Кроме того, возможно выявить характер тромбоза – окклюзионный или флолирующий, что принципиально важно для хирургической тактики ведения пациентов.

Несмотря на малодоступность, высокую стоимость и наукоемкость методики, она оптимальна для пациентов с проксимальными венозными тромбозами, беременных женщин, тучных пациентов, пациентов с непереносимостью рентгенконтрастных препаратов.

## **Патоморфологический анализ поджелудочной железы при панкреонекрозе и его коррекции применением сандостатина и малоинвазивных методов**

Синицына М.А., проф. Вискунов В.Г.

*Научно-исследовательский институт регионарной патологии и патоморфологии Сибирского  
отделения РАМН, НГУ, Новосибирск*

Острый панкреатит в течение последних 20 лет продолжает занимать третье место по частоте среди острой хирургической патологии органов брюшной полости с высокой летальностью. Среди факторов, которые вызывают данный патологический процесс, лидирующее положение занимают все виды блокады печеночно-поджелудочной ампулы и активации ферментов поджелудочной железы. Практически нет работ, которые освещают глубокие патоморфологические изменения поджелудочной железы и других висцеральных органов (как системного заболевания), что явилось целью исследования - изучение особенности морфогенеза экспериментального острого панкреатита, индуцированного протоковой гипертензией и введением фосфолипазы, а также изучение органопротекторных свойств сандостатина. В экспериментальной части использованы 120 крыс линии Вистар обоего пола. Характер эксперимента – моделирование острого панкреатита путем перевязки общего желчного протока, введения фосфолипазы А2 в ткань поджелудочной железы, одномоментного введения фосфолипазы А2 с перевязкой общего желчного протока. На этих моделях изучен характер патоморфологических изменений поджелудочной железы и органов панкреатодуоденальной зоны. Основу клинической части работы составил анализ результатов лечения 165 больных жировым панкреонекрозом. Все клинические наблюдения распределены на две группы, различающиеся по характеру комплексной методики лечения: исследуемая группа - 75 больных, пролеченных с применением активной хирургической тактики в сочетании с использованием эндовидеохирургических методик и сандостатина (санационная лапароскопия и дренирующие операции на панкреатобилиарной зоне) в первые 24 часа; группа сравнения - 90 больных, при лечении которых применяли также активную хирургическую тактику, но в первые 24-48 ч с момента поступления выполняли широкую лапаротомию, дренирующие операции выполняли открытым способом, использовали традиционные методы ингибирования ферментов. Летальность в контрольной группе – 8 %, в группе сравнения - 15,5%, что подтверждает необходимость ранних операций дренирующего характера на билиарной системе с применением малоинвазивных технологий и сандостатина. Таким образом, доказано преимущество малоинвазивных технологий, направленных на устранение протоковой гипертензии, и введения сандостатина при сравнении с общепринятыми методами.

## Неалкогольная жировая болезнь печени. Новое в патогенетической терапии.

<sup>1,2</sup>Солдатова Г.С., <sup>1</sup>Соколова О.С., <sup>3</sup>Бабенко О.Н., <sup>4</sup>Михалева М.А.

<sup>1</sup>НГУ, <sup>2</sup>НИИ ХБиФМ СО РАН, <sup>3</sup>ЦКБ СО РАН, Новосибирск; НПО ЕВРОПА-БИОФАРМ ЗАО, Волгоград

**Цель:** Изучить некоторые патогенетические механизмы повреждения печени при неалкогольной жировой болезни (НАЖБП), разработать подходы к терапии и оценить качество жизни у пациентов под влиянием реабилитационных мероприятий.

**Материал и методы.** Исследованы 72 больных НАЖБП в возрасте от 29 до 65 лет. Критерии исключения из исследования: аллергические реакции, нежелательные явления, возникавшие на фоне приёма препаратов, наличие противопоказаний к применению, алкоголизм, наркомания, другие поражения печени (вирусные, аутоиммунные и т.д.), а также беременность и кормление грудью. Пациенты обследованы по единому протоколу до начала лечения и через 1,5 мес. от начала терапии и включал: общеклиническое, антропометрическое исследование (индекс массы тела (ИМТ), соотношение объема талии к объему бедер, процентное содержание жировой ткани в организме с помощью возрастных таблиц к весам «анализатор жира» (Beurer GmbH 89077); клиническое и биохимическое и ультразвуковое исследование функции печени, для характеристики продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли уровень МДА, показатели липидного спектра: ХС, ТГ, ЛПНП, инсулинового обмена (иммунореактивный инсулин и С-пептид), гликемический профиль, гликированный гемоглобин; индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле НОМА IR. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась по опроснику SF – 36. Лечение больных с НАЖБП проводилось препаратом Гепата-Мерц (n=32), другая группа получала Тыквеол (n=40).

**Результаты и выводы:** При ожирении (ИМТ > 27) в 97,6% выявлена жировая дистрофия печени различной степени по УЗИ критериям и в возрасте 40-60 лет формируется НАЖБП в виде стеатогепатита и стеатоза, требующих специальных подходов к лечению, при этом формируется инсулинорезистентность, повышение продуктов ПОЛ у 53% и у всех - нарушение липидного обмена. Препараты Гепата-Мерц и Тыквеол не имели побочных эффектов, улучшают клиническое течение заболевания, биохимические показатели функции печени, качество жизни больных НАЖБП и могут быть широко рекомендованы для лечения стеатогепатоза и стеатогепатита неалкогольной природы.

## **Ожирение и болезни органов пищеварения. Реалии и перспективы.**

<sup>1,2</sup>Солдатова Г.С., <sup>1</sup>Соколова О.С., <sup>3</sup>Жданова М.А., <sup>3</sup>Якимова Н.Н.

<sup>1</sup>НГУ, <sup>2</sup>ИХБФМ СО РАН, <sup>3</sup>ЦКБ СО РАН, Новосибирск

Ожирение – хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеет большой круг осложнений. Это проблема медицинская и социальная, значительно ухудшающая состояние здоровья общества в целом и приводящая к сокращению продолжительности жизни.

Ожирение – одно из самых распространенных заболеваний в мире, оно приобрело характер эпидемии. В развитых странах 35% населения имеют избыточный вес. В настоящее время лишний вес имеют около 55% россиян. Ожирение повышает риск не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и болезней органов пищеварения, сахарного диабета и летальность. Сочетание ожирения, гипертонии, сахарного диабета и атеросклероза получило печальное название «смертельный квартет».

В большинстве случаев (60-80%) ожирение является результатом высококалорийного несбалансированного питания и снижения энергозатрат. Важная роль отводится наследственным факторам. При избыточной массе тела доказаны нарушения обмена хрома, марганца и цинка.

Ожирение – это бомба замедленного действия. Риск развития серьезных заболеваний и осложнений повышается с увеличением массы тела и часто сопровождается болезнями органов пищеварения, прежде всего панкреатитами, упорными запорами, ГЭРБ, желчно-каменной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени, высок риск рака прямой кишки.

В развитых странах суммарные расходы на лечение ожирения составляют около 10% расходов на здравоохранение, в том числе прямые расходы на лечение - от 3% до 5%. Непрямые затраты: временная нетрудоспособность, инвалидность, снижение качества жизни, преждевременная смерть.

Нами проанализированы современные подходы к коррекции ожирения и предложен алгоритм лечебно-оздоровительных и диагностических мероприятий при этом заболевании в гастроэнтерологии.

## **Роль генетического тестирования в разработке индивидуальных профилактических и лечебных программ для пациентов, имеющих наследственную предрасположенность к раку молочной железы**

Лифшиц Г.И., Тайшин Д.О., Козырева Е.В., Белванцева А.В.

*ИХБФМ СО РАН, НГУ, Новосибирск*

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе довольно часто встречается описание роли генетической предрасположенности к развитию злокачественных новообразований различной анатомической локализации. К числу таких заболеваний относится рак молочной железы у женщин, имеющих мутации в определенных генах. Молекулярные исследования показали, что мутации в генах-супрессорах злокачественной трансформации клеток BRCA1 и BRCA2 приводят к парадоксально высокому риску развития рака молочной железы, достигающему 60-90%, тогда как средний популяционный риск составляет 10-12%. Средняя частота встречаемости в популяции данных мутаций составляет 0,1-0,15%, т. е. одна из 1000 здоровых женщин. Из всех женщин, заболевших раком молочной железы, до 10% имеют наследственные формы, из них 10% имеют мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Как правило, у таких пациентов рак молочной железы развивается в молодом возрасте (BRCA1 – 35-39 лет, BRCA2 – 43-54 года), чаще всего является гормон-независимым, с высокой частотой развития контралатерального рака молочной железы, высокой степени злокачественности, склонный к рецидивам и имеющий худший прогноз.

Выделение мутаций конкретных генов приводит к возможности выявить предрасположенность к развитию рака молочной железы, и обнаружение мутации позволит врачу и пациенту принимать эффективные меры с целью предотвратить развитие заболевания или диагностировать его на ранних стадиях развития.

На сегодняшний день имеется реальная возможность ДНК-диагностики генетических нарушений. Но отсутствие четких критериев, тактики ведения и конкретных профилактических программ для пациентов, имеющих мутации в генах BRCA1 и BRCA2, но не имеющих клинических проявлений на момент обследования, и лечебных программ для пациентов с клиническими проявлениями, приводит к тому, что врачи применяют прежние методы диагностики и лечения, не используя генетическое тестирование, и зависящую от его результатов дальнейшую тактику.

Настоящая работа является попыткой обобщить имеющиеся в мировой литературе данные о критериях направления пациентов на генетическое тестирование, о дальнейшем алгоритме ведения пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к развитию рака молочной железы, а также описать имеющиеся сведения о средствах для профилактики и лечения таких пациентов.

*Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАН №90.*

## Физические особенности течения жидкости в модели сигмовидного синуса человека

Тулупов А. А.<sup>1,3</sup>, Горев В. Н.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> *Институт «Международный томографический центр» СО РАН,  
Новосибирск*

<sup>2</sup> *Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН, Новосибирск*

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

В работе проведено исследование характера течения крови в сигмовидном синусе – участке сложной системы венозных коллекторов центральной нервной системы человека. Исследование проведено на масштабной модели данной сосудистой структуры с сохранением подобия по числу Рейнольдса ( $Re_d \approx 100$ ). Все измерения проведены на МР-томографе «Achieva» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.

На основании геометрии сигмовидного синуса здорового добровольца, полученной при проведении МР-ангиографии, была создана компьютерная модель канала данного сосуда, которая затем была выполнена из пластика методом 3D печати. В настоящем эксперименте в качестве граничных условий на входе использовался легко воспроизводимый профиль Пуазеля – установившееся ламинарное течение в круглой трубе, имеющее параболический профиль. В результате проведенных измерений выявлено, что канал сигмовидного синуса разворачивает поток крови примерно на  $90^0$  относительно его первоначального направления и направляет в яремную вену. Однако при этом форма канала избыточно сложна – вместо простого поворотного канала сигмовидный синус состоит из двух сложных колен. Как показали измерения полей скорости, оба колена придают потоку крови продольную завихренность, причем в одном направлении. В итоге, на выходе из канала синуса наблюдается интенсивно вращающийся поток, с шагом спиральной линии тока в ядре течения примерно равным диаметру канала.

Полученные в результате исследования качественные и количественные данные об особенностях потока жидкости в модели сигмовидного синуса человека расширяют фундаментальные представления о характере венозного оттока от головного мозга, что, несомненно, позволит глубже раскрыть физиологические механизмы церебральной гемодинамики и откроет принципиально новое направление для дальнейших научных исследований в этой области.

## **Наследственные факторы риска тромбофилии у женщин Западно - Сибирского региона**

Г.А. Цветовская, Г.И. Лифшиц, Е.Д. Чикова, Е.Н. Воронина, Я.В. Новикова, Н.Е. Махотина, А.В. Белеванцева, Н.В. Кох

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Современная медицинская наука довольно полно исследовала систему гемостаза, однако общие скрининговые тесты, используемые для выявления маркеров тромбинемии не позволяют идентифицировать ту или иную причину склонности к внутрисосудистому свертыванию и, следовательно, этот прием недостаточен для выбора патогенетической терапии. Особого внимания ученых заслуживают наследственные формы недостаточности ингибиторов свертывания или аномалии коагуляционных протеинов, обуславливающих состояние предтромбоза и предрасположенности к тромбозу, поскольку встречаются у лиц молодого возраста и зачастую протекают без клинических проявлений.

Изучена частота встречаемости полиморфных вариантов ряда генов, кодирующих белки (факторы) системы гемостаза и фолатного цикла с целью выявления пациенток с наследственной тромбофилией. Проанализированы 2 группы пациенток - 265 женщин без клинических проявлений тромбофилии вошли в 1-ю группу, 2-ю группу составили 25 женщин в возрасте от 21 года до 43 лет с различными тромботическими осложнениями.

Частоту мутированных генов ф. V и ф. II в общей структуре полиморфизмов у женщин с тромбозами, обнаруженную в нашем исследовании, можно было бы рассматривать как показатель достаточно благоприятной ситуации в плане распространенности наследственной тромбофилии среди женщин, проживающих в Западно-Сибирском регионе. Однако на наличие генетически обусловленной тромбофилии указывают находки при скрининге более широкого спектра генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Несмотря на то, что в мировой практике молекулярно-генетический анализ не рекомендован в качестве скринингового, практика показывает, что ведение беременных женщин, решение вопроса о принятии КОК и ЗГТ не может решаться без генетического тестирования пациенток с целью выявления наследственной предрасположенностью к тромбозам. Эти вопросы не могут быть решены и при тестировании ограниченного числа наиболее изученных генов, считающихся безусловными и строгими маркерами наследственной тромбофилии (ф. V, ф. II, МТГФР С677Т).

*Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАН №90.*

## Применение перфторана при асептическом некрозе головки бедренной кости

Шушарин А.Г., Лифшиц Г.И.

*Центр новых медицинских технологий в Академгородке, Новосибирск  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Перфторан - плазмозамещающее средство с газотранспортной функцией на основе перфторорганических соединений — перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина в соотношении 2:1. За счёт субмикронного размера частиц эмульсии (средний размер — 0,07 мкм) обеспечивается хорошее снабжение кислородом ишемизированных участков ткани, а также участков с обедненной сосудистой сетью и зон значительной гипертрофии, улучшает реологические свойства крови, повышая её текучесть и снижая вязкость. Увеличивая поверхностный заряд эритроцитов, предотвращает их агрегацию и улучшает микроциркуляцию. Обладает полифункциональным действием: улучшает газообмен и метаболизм на уровне тканей; повышает кислородный транспорт крови; улучшает кровоток и периферическую микроциркуляцию.

**Цель исследования:** Показать эффективность включения внутрисуставных инъекций перфторана в комплексную программу лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

**Результаты:** Приведены обобщенные сведения о результатах лечения 50-ти больных с АНГБК. На фоне внутрисуставного введения препарата по модифицированной схеме отмечено улучшение показателей метаболизма костной и хрящевой тканей суставов, уменьшение недостаточности функции суставов, улучшение клинического самочувствия пациентов.

## Оценка эффективности РЭВЧКЭ при аденоме предстательной железы с помощью ультразвуковой трансректальной доплерографии

Яковец Е.А., Неймарк А.И., Карпенко А.А.

*Центр новых медицинских технологий в Академгородке, Новосибирск  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

Тяжелая сопутствующая патология при АПЖ - высокий риск для оперативного лечения. Предложена рентгенэндоваскулярная чрез-катетерная эмболизация артерий (РЭВЧКЭ), питающих предстательную железу. Доступ к артериям осуществлялся по методике Сельдингера, в артерии вводился поливинилгликоль. После эмболизации кровотоков по тонким и извитым сосудам простаты прекращался. Эффективность РЭВЧКЭ, оценивалась с помощью ультразвуковой трансректальной доплерографии. Пролечено 50 больных с АПЖ II стадии с выраженной сопутствующей патологией. Показания к операции: неэффективность медикаментозного лечения, невозможность проведения хирургического лечения у больных с тяжелой сопутствующей патологией. Противопоказания: непереносимость контрастных веществ, острая инфекция, злокачественные опухоли предстательной железы, инфаркт миокарда сроком до 3-х месяцев, тяжелые коагулопатии. Выраженность симптомов определялась с помощью IPSS, ТРУЗИ предстательной железы с доплерографией. При поступлении у всех пациентов объем остаточной мочи до 500 мл, ноктурия до 6 раз. По шкале IPSS - в среднем 23 балла. Объем предстательной железы -  $96,2\text{см}^3$ , объем узла -  $60,36\text{см}^3$ . Всем им была проведена эмболизация артерий, питающих простату. Результаты: количество остаточной мочи уменьшилось до 150 мл, ноктурия 1 раз, по IPSS в среднем до 7 баллов. Объем предстательной железы -  $42,01\text{см}^3$ , объем узла -  $17,04\text{см}^3$ .

**Заключение:** проведение трансректальной доплерографии предстательной железы позволяет контролировать эффективность РЭВЧКЭ у больных с АПЖ.

## Первый опыт применения циркулярных сшивающих аппаратов в ЦКБ СО РАН

В. А. Якубонис, В. Ю. Лейкехман

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск  
Центральная клиническая больница Сибирского отделения РАН, Новосибирск*

Современная хирургия характеризуется использованием высоких технологий, к которым, безусловно, относится и применение сшивающих аппаратов. В настоящее время сшивающая техника получила широкое распространение благодаря таким преимуществам как возможность формирования анастомоза в труднодоступных местах, сокращение времени формирования анастомоза, уменьшение времени работы с открытым просветом органа и продолжительности операции.

В хирургическом отделении ЦКБ СО РАН при восстановительных операциях на толстой кишке с 2008 года стали использовать циркулярные сшивающие аппараты фирмы ЭТИКОН. За этот период было выполнено 13 восстановительных операций на толстой кишке с использованием циркулярного сшивающего аппарата CDH29. Перед операцией проводилось стандартное общеклиническое обследование, компьютерная томография органов брюшной полости, колоноскопия и осмотр онколога. Всем пациентам, ранее, в сроки от 6 до 12 месяцев до восстановительной операции была произведена по неотложным показаниям резекция толстой кишки по поводу аденокарциномы сигмовидной кишки или ректосигмовидного отдела. Возраст пациентов варьировал от 56 до 78 лет. Средняя продолжительность операции составила  $56 \pm 6$  минут. Ни у одного пациента не отмечено послеоперационных осложнений. Средняя длительность госпитализации  $11 \pm 3$  дня.

Применение данного метода в нашем учреждении оказалось оправданным и позволило сократить время оперативного вмешательства, снизить количество послеоперационных осложнений и значительно уменьшить длительность госпитализации.

## *Участники конференции*

ФИО	Место работы	Тезисы, стр.
Акимов И. А.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-61, <a href="mailto:akimov@niboch.nsc.ru">akimov@niboch.nsc.ru</a>	63
Александрова О. Н.	ЦНМТ СО РАН, +7(383)203-30-64, <a href="mailto:gkbl@ngs.ru">gkbl@ngs.ru</a>	83
Алексеева И. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-74, <a href="mailto:irina.alekseeva@niboch.nsc.ru">irina.alekseeva@niboch.nsc.ru</a>	68
Ангельский А. А.	ЦКБ СО РАН, +7(383) 330-87-69, <a href="mailto:a-an2000@mail.ru">a-an2000@mail.ru</a>	84
Артемьева Л. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-37, <a href="mailto:vam@niboch.nsc.ru">vam@niboch.nsc.ru</a> , <a href="mailto:mila_a@ngs.ru">mila_a@ngs.ru</a>	56
Батурина О. А.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-68, <a href="mailto:olga.baturina@niboch.nsc.ru">olga.baturina@niboch.nsc.ru</a>	69
Безденежных Е. И.	НГУ, +7-905-956-4007, <a href="mailto:ekaterina@mosk.ru">ekaterina@mosk.ru</a>	88
Безуглова А. М.	ИХБФМ СО РАН, +7-913-202-7154, <a href="mailto:bezukaf@mail.ru">bezukaf@mail.ru</a>	73
Белеванцева А. В.	ЦНМТ СО РАН, +7-383-363-01-83, <a href="mailto:anna@cnmt.ru">anna@cnmt.ru</a>	118, 120
Бериков В. Б.	ИМ СО РАН, +7(383) 363-46-81, <a href="mailto:berikov@math.nsc.ru">berikov@math.nsc.ru</a>	78
Болдырев В. В.	ИХТТМ СО РАН, +7(383) 332-15-50, <a href="mailto:boldyrev@solid.nsc.ru">boldyrev@solid.nsc.ru</a>	16, 34
Боргояков В. Ю.	ИХБФМ СО РАН, +7-923-220-0553, <a href="mailto:ternsu@gmail.com">ternsu@gmail.com</a>	79, 81
Боровский Г. Б.	СИФИБР СО РАН,	40

	+7(3952) 42-59-51, <a href="mailto:borovskii@sifibr.irk.ru">borovskii@sifibr.irk.ru</a>	
Брызгунова О. Е.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-44, <a href="mailto:olga.bryzgunova@niboch.nsc.ru">olga.bryzgunova@niboch.nsc.ru</a>	75
Бунева В. Н.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-27, <a href="mailto:ebuneva@niboch.nsc.ru">ebuneva@niboch.nsc.ru</a>	44, 47, 73
Буракова Е. А.	ИХБФМ СО РАН, НГУ, +7(383) 363-51-83, <a href="mailto:kat7@ngs.ru">kat7@ngs.ru</a>	24
Вайнер А. С.	НГУ, +7(383) 363-35-71, <a href="mailto:hamlet85@yandex.ru">hamlet85@yandex.ru</a>	70
Вайнер О. Б.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-44, <a href="mailto:olga_vai@niboch.nsc.ru">olga_vai@niboch.nsc.ru</a>	57
Ведерников П. Е.	НГУ, ННИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина, +7-923-247-9943, <a href="mailto:pavelveder@yandex.ru">pavelveder@yandex.ru</a>	86
Виноградов С. П.	ИВМиМГ СО РАН, <a href="mailto:vsp@omzg.ssc.ru">vsp@omzg.ssc.ru</a>	93
Гмыза С. В.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-92, <a href="mailto:gmyzasergey@gmail.com">gmyzasergey@gmail.com</a>	87
Гончарова Е. П.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 333-37-61, <a href="mailto:egn@niboch.nsc.ru">egn@niboch.nsc.ru</a>	19
Горев В. Н.	ИТПМ СО РАН, <a href="mailto:gorev_vasilij@ngs.ru">gorev_vasilij@ngs.ru</a>	119
Гущина Т. А.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51 27, <a href="mailto:ta.al.gu@gmail.com">ta.al.gu@gmail.com</a>	25
Долгова Е.М.	ЦНМТ СО РАН, +7-905-937-1737, <a href="mailto:d555777@ngs.ru">d555777@ngs.ru</a>	88
Дыгало Н. Н.	ИЦИГ СО РАН,	30, 60, 61

	+7(383) 363-49-58*3405, <a href="mailto:dygalo@bionet.nsc.ru">dygalo@bionet.nsc.ru</a>	
Дыдикова О. А.	ЦКБ СО РАН, +7(383) 330-90-80, <a href="mailto:odydikova@mail.ru">odydikova@mail.ru</a>	89
Ежова О. Б.	НГУ, +7-962-823-6152, <a href="mailto:bereginja4451@mail.ru">bereginja4451@mail.ru</a>	90, 111
Есаулова М. А.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 337-90-51, +7-903-934-0500, <a href="mailto:margarita-esaulva@rambler.ru">margarita-esaulva@rambler.ru</a>	91
Ефремова Н. В.	НГМУ, +7-960-795-8705, <a href="mailto:natefremova@gmail.com">natefremova@gmail.com</a>	93
Заикина Ю. С.	НГУ, +7-913-772-2298, <a href="mailto:musha-87@mail.ru">musha-87@mail.ru</a>	94
Зенкова М. А.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-60, <a href="mailto:marzen@niboch.nsc.ru">marzen@niboch.nsc.ru</a>	19, 28, 51, 62, 63, 64
Калинина Т. С.	ИЦиГ СО РАН, +7(383) 363-49-58*3404, <a href="mailto:kalin@bionet.nsc.ru">kalin@bionet.nsc.ru</a>	60, 61
Ковтонюк Л. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-61, <a href="mailto:lkovtonyuk@mail.ru">lkovtonyuk@mail.ru</a>	64
Козлова Ю. Н.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-25, <a href="mailto:ulona@ngs.ru">ulona@ngs.ru</a>	95
Колесникова О. П.	НИИКИ СО РАН, +7-913-761-8970, <a href="mailto:iscreen2001@mail.ru">iscreen2001@mail.ru</a>	17, 21
Колосова Н. Г.	ИЦиГ СО РАН, +7(383) 333-39-10, <a href="mailto:kolosova@bionet.nsc.ru">kolosova@bionet.nsc.ru</a>	23, 36, 42
Костыро Я. А.	ИрИХ СО РАН, +7-964-219-6976, <a href="mailto:yanakos@irioch.irk.ru">yanakos@irioch.irk.ru</a>	26

Кох Н. В.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-51-71, <a href="mailto:natalikokh@gmail.com">natalikokh@gmail.com</a>	120
Кудрявцева Е. А.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-35-71, <a href="mailto:kudryavtseva_kathrin@ngs.ru">kudryavtseva_kathrin@ngs.ru</a>	96
Кудрявцева Н. Н.	ИЦиГ СО РАН, <a href="mailto:natnik@bionet.nsc.ru">natnik@bionet.nsc.ru</a>	27
Кулемзин С. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 333-38-06, <a href="mailto:skulemzin@mcb.nsc.ru">skulemzin@mcb.nsc.ru</a>	45
Куликов В. Г.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-92, <a href="mailto:kulikov_vitalii@mail.ru">kulikov_vitalii@mail.ru</a>	83, 88, 97, 100
Куликова Л. А.	Академический диспансерный филиал ЦКБ СО РАН, +7(383) 330-00-89, <a href="mailto:lakulikova@mail.ru">lakulikova@mail.ru</a>	98
Лактионов П. П.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-43, <a href="mailto:lakt@niboch.nsc.ru">lakt@niboch.nsc.ru</a>	46, 48, 57, 74, 75
Лейкехман В. Ю.	ЦКБ СО РАН, +7(383) 330-30-73, <a href="mailto:leikehman@rambler.ru">leikehman@rambler.ru</a>	99, 123
Лернер М. И.	ИФПМ СО РАН, +7(3822) 49-26-19, <a href="mailto:evp@mail.tomsknet.ru">evp@mail.tomsknet.ru</a>	54
Лифшиц Г. И.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-88, <a href="mailto:g162@mail.ru">g162@mail.ru</a>	35, 71, 96, 97, 118, 120, 121
Логашенко Е. Б.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-61, <a href="mailto:evg_log@niboch.nsc.ru">evg_log@niboch.nsc.ru</a>	28
Майбородин И. В.	ИХБФМ СО РАН, +7-913-753-0767, <a href="mailto:imai@mail.ru">imai@mail.ru</a>	50
Маркель А. Л.	ИЦиГ СО РАН, +7-913-958-8229,	43

	<a href="mailto:markel@bionet.nsc.ru">markel@bionet.nsc.ru</a>	
Марков А. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-61, <a href="mailto:markov_andrey@list.ru">markov_andrey@list.ru</a>	28
Марков О. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-61, <a href="mailto:markov_oleg@list.ru">markov_oleg@list.ru</a>	51
Марковец А. М.	ИЦиГ СО РАН, +7(383) 333-39-10, <a href="mailto:139@rambler.ru">139@rambler.ru</a>	36
Махотин А. А.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-82, 333-43-01, <a href="mailto:makhotin@ngs.ru">makhotin@ngs.ru</a>	83, 88, 100, 101
Махотина Н. Е.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-83, 333-43-01, <a href="mailto:nagornova@mail.ru">nagornova@mail.ru</a>	101, 120
Медведева А. С.	ИрИХ СО РАН, +7(3952) 42-60-85, <a href="mailto:amedved@irioch.irk.ru">amedved@irioch.irk.ru</a>	16, 34
Микитинская А. К.	НГУ, +7-913-921-8971, <a href="mailto:akm_common@ngs.ru">akm_common@ngs.ru</a>	102
Миронова Н. Л.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-61, <a href="mailto:mironova@niboch.nsc.ru">mironova@niboch.nsc.ru</a>	51
Мирскова А. Н.	ИрИХ СО РАН, +7(3952) 42-47-11, 42-65-45, <a href="mailto:mirskova@irioch.irk.ru">mirskova@irioch.irk.ru</a>	17, 21
Могучая И. В.	НГУ, +7-923-240-9291, <a href="mailto:irina_mog@ngs.ru">irina_mog@ngs.ru</a>	103
Морозова Е. А.	НИОХ СО РАН, +7(383) 330-36-63, <a href="mailto:morozova@nioch.nsc.ru">morozova@nioch.nsc.ru</a>	29
Морозова О. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-37, <a href="mailto:mov@niboch.nsc.ru">mov@niboch.nsc.ru</a>	18, 78, 80
Муралёва Н. А.	ИЦиГ СО РАН, НИИТО,	23

	+7(383) 333-39-10, <a href="mailto:myraleva.na@mail.ru">myraleva.na@mail.ru</a>	
Никулина Г. М.	ЦКБ СО РАН, +7(383) 330-67-69, <a href="mailto:galmatnik@ngs.ru">galmatnik@ngs.ru</a>	104
Новикова Я. В.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-92, <a href="mailto:yandoc@mail.ru">yandoc@mail.ru</a>	112, 120
Окс Е.М.	ИСЭ СО РАН	105
Оськина Н. А.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-71, <a href="mailto:nattasha.o@gmail.com">nattasha.o@gmail.com</a>	71
Павлова А. В.	НИОХ СО РАН, +7(383) 330-36-63, <a href="mailto:alla.sudos@gmail.com">alla.sudos@gmail.com</a>	30
Пархоменко Т. А.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-27, <a href="mailto:tapar@yandex.ru">tapar@yandex.ru</a>	44
Патрушев А.Ю.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-92, <a href="mailto:peterswim@ngs.ru">peterswim@ngs.ru</a>	106
Пермякова В.И.	ЦКБ СО РАН, +7(383) 330-20-63, <a href="mailto:per@ngs.ru">per@ngs.ru</a>	75, 107
Петрова Н. С.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-61, <a href="mailto:natalia.kruglova@niboch.nsc.ru">natalia.kruglova@niboch.nsc.ru</a>	62
Полещук Е. М.	ФГУН Омский НИИ природноочаговых инфекций, +7(3812) 65-16-22, <a href="mailto:e-poleschuk@yandex.ru">e-poleschuk@yandex.ru</a>	66
Пономарева А. А.	НИИ онкологии СО РАМН, +7(3822) 51-25-29, <a href="mailto:anastasia-ponomaryova@rambler.ru">anastasia-ponomaryova@rambler.ru</a>	74, 75
Попов П. Л.	ИГ СО РАН, +7(3952) 42-86-89, <a href="mailto:plp@irigs.irk.ru">plp@irigs.irk.ru</a>	38
Попова А. В.	НГУ,	108

	+7-923-224-7639, <a href="mailto:ann111111@yandex.ru">ann111111@yandex.ru</a>	
Поспелова Т. И.	НГМУ, <a href="mailto:postatgem@mail.ru">postatgem@mail.ru</a>	70, 93
Рудницкая Т. А.	НГУ, МСЧ 168, +7(383) 332-03-39, +7-913-907-6260, <a href="mailto:rudnya9@gmail.com">rudnya9@gmail.com</a>	109
Рыкова Е. Ю.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-44, <a href="mailto:rykova@niboch.nsc.ru">rykova@niboch.nsc.ru</a>	74, 75
Рябчикова Е. И.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-63, <a href="mailto:lenryab@niboch.nsc.ru">lenryab@niboch.nsc.ru</a>	55, 64
Савельева Л. А.	МТЦ СО РАН, +7(383) 330-73-53, <a href="mailto:savel@tomo.nsc.ru">savel@tomo.nsc.ru</a>	90, 111
Салостий К. А.	НГУ, +7-913-752-5127, <a href="mailto:brc005@mail.ru">brc005@mail.ru</a>	112
Сафронова О. А.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-83	113
Севостьянова К. С.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-92, <a href="mailto:ksuss-vot@ngs.ru">ksuss-vot@ngs.ru</a>	112, 114
Седых С. Е.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 369-51-27, <a href="mailto:sedyh@niboch.nsc.ru">sedyh@niboch.nsc.ru</a>	49
Сильников В. Н.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-82, <a href="mailto:silnik@niboch.nsc.ru">silnik@niboch.nsc.ru</a>	18, 19, 24
Синицына М.А.	ЦКБ СО РАН, НГУ, +7-913-949-49-82, <a href="mailto:jung@ngs.ru">jung@ngs.ru</a>	115
Скворцова Т. Э.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-44, <a href="mailto:skvorts@niboch.nsc.ru">skvorts@niboch.nsc.ru</a>	46, 74
Смирнова Л. П.	ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАН,	47

	+7-923-410-2160, <a href="mailto:lpsmirnova@yandex.ru">lpsmirnova@yandex.ru</a>	
Соколова О. С.	НГУ, <a href="mailto:olenka07@mail.ru">olenka07@mail.ru</a>	116, 117
Солдатова Г. С.	ЦКБ СО РАН, НГУ, +7-913-911-7164, <a href="mailto:sgs@nm.ru">sgs@nm.ru</a>	93, 116, 117
Сухов Б. Г.	ИрИХ СО РАН, +7(3952) 42-69-11, <a href="mailto:sukhov@irioch.irk.ru">sukhov@irioch.irk.ru</a>	22, 34
Тайшин Д. О.	НГУ, +7(383) 363-01-88, <a href="mailto:denis_yes@inbox.ru">denis_yes@inbox.ru</a>	118
Терлеева О. П.	ИНХ СО РАН, +7(383) 316-51-42, <a href="mailto:oterleeva@yandex.ru">oterleeva@yandex.ru</a> , <a href="mailto:terol@che.nsk.su">terol@che.nsk.su</a>	53, 58
Тикунова Н. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-57, <a href="mailto:tikunova@niboch.nsc.ru">tikunova@niboch.nsc.ru</a>	56, 72
Тихонова М. А.	ИЦиГ СО РАН, +7(383) 332-31-01, <a href="mailto:mar-a-tikh@mail.ru">mar-a-tikh@mail.ru</a> , <a href="mailto:mar_tikh@bionet.nsc.ru">mar_tikh@bionet.nsc.ru</a>	31
Ткачев С. Е.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-31, <a href="mailto:tkachev@niboch.nsc.ru">tkachev@niboch.nsc.ru</a>	79
Толстикова Т. Г.	НИОХ СО РАН, +7(383) 330-07-31, <a href="mailto:ttg@front.ru">ttg@front.ru</a>	29, 30, 35, 37, 60
Трегубчак Т. В.	ФГУН ГНЦ ВБ "Вектор", +7(383) 336-62-05, +7-923-130-6223, <a href="mailto:treg-@mail.ru">treg-@mail.ru</a>	32
Трофимова Н. Н.	ИрИХ СО РАН, +7(3952) 51-14-27, <a href="mailto:natrof@inbox.ru">natrof@inbox.ru</a>	20
Тулупов А. А.	МТЦ СО РАН, +7(383) 330-73-53; 330-31-42, <a href="mailto:taa@tomo.nsc.ru">taa@tomo.nsc.ru</a>	90, 111, 114, 119

Тупикин А. Е.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-68, <a href="mailto:alenare@niboch.nsc.ru">alenare@niboch.nsc.ru</a>	67, 69
Хвостов М. В.	НИОХ СО РАН, +7(383) 330-07-31, <a href="mailto:mihail.hvostov@gmail.com">mihail.hvostov@gmail.com</a>	35, 37
Цветовская Г.А.	ЦНМТ СО РАН, +7-960-794-5257, <a href="mailto:cvetgalina@mail.ru">cvetgalina@mail.ru</a>	68, 120
Черепанова А. В.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-44, <a href="mailto:a_cher@niboch.nsc.ru">a_cher@niboch.nsc.ru</a>	48
Черноловская Е. Л.	ИХБФМ СО РАН, +7(383) 363-51-61, <a href="mailto:elena_ch@niboch.nsc.ru">elena_ch@niboch.nsc.ru</a>	61, 62, 63, 64
Чернышев В. В.	ЦКБ СО РАН, +7(383) 330-71-40, <a href="mailto:doctor_a@ngs.ru">doctor_a@ngs.ru</a>	
Чичерина Г. С.	ИСиЭЖ СО РАН, +7(383) 225-97-03, <a href="mailto:bvntbe@yandex.ru">bvntbe@yandex.ru</a>	80
Шаркеев Ю. П.	ИФПМ СО РАН, +7(3822) 49-28-50, 28-69-11, <a href="mailto:sharkeev@ispms.tsc.ru">sharkeev@ispms.tsc.ru</a>	53, 58
Шушарин А.Г.	ЦНМТ СО РАН, +7(383) 363-01-92, <a href="mailto:shurin54@yandex.ru">shurin54@yandex.ru</a>	121
Яковец Е. А.	ЦНМТ СО РАН, +7-913-205-6112, <a href="mailto:mann25@mail.ru">mann25@mail.ru</a>	95, 122
Якубонис В.А.	ЦКБ СО РАН, +7(383) 330-30-73, <a href="mailto:vitass_y@rambler.ru">vitass_y@rambler.ru</a>	99, 123

Академический диспансерный филиал ЦКБ СО РАН, 630090, г. Новосибирск, ул. Воеводского, 18

ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН – Государственное учреждение Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра СО РАМН, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4, <http://www.mental-health.ru>

**ИВМиМГ СО РАН** – Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, 630090, г. Новосибирск, просп. Ак. Лаврентьева, 6, <http://www.sscs.ru>

**ИГ СО РАН** – Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, 664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 1, <http://www.irigs.irk.ru>

**ИМ СО РАН** – Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, 630090, г. Новосибирск, просп. Ак. Коптюга, 4, <http://www.math.nsc.ru>

**ИНХ СО РАН** – Институт неорганической химии им. А.В. Николаева, 630090, г. Новосибирск, просп. Ак. Лаврентьева, 3, <http://www.niic.nsc.ru>

**ИрИХ СО РАН** – Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1, <http://www.inchemistry.irk.ru>

**ИСиЭЖ СО РАН** – Институт систематики и экологии животных СО РАН, 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 11, <http://eco.nsc.ru>

**ИСЭ СО РАН** – Институт сильноточной электроники СО РАН, 634055, г. Томск, просп. Академический, 2/3, <http://www.hcei.tsc.ru>

**ИТПМ СО РАН** - Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 4/1, <http://www.itam.nsc.ru>

**ИФПМ СО РАН** – Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, 634021, г. Томск, просп. Академический, 2/4, <http://www.ispms.ru>

**ИХБФМ СО РАН** – Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, г. Новосибирск, просп. Ак. Лаврентьева, 8, <http://www.niboch.nsc.ru>

**ИХТТМ СО РАН** – Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, 630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18, <http://www.solid.nsc.ru>

**ИЦиГ СО РАН** – Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, г. Новосибирск, просп. Ак. Лаврентьева, 10, <http://www.bionet.nsc.ru>

**МТЦ СО РАН** - Международный томографический центр, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а, <http://www.tomo.nsc.ru>

**НГМУ** – Новосибирский государственный медицинский университет, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, <http://www.ngmu.ru>

**НГУ** – Новосибирский государственный университет, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, <http://www.nsu.ru>

**НИИ онкологии СО РАМН** – Научно-исследовательский институт онкологии СО РАМН, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, <http://www.oncology.tomsk.ru>

**НИИКИ СО РАМН** – Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН, 630047, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская. 14, <http://www.kl-im.ru>

**НИИТО** – Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, <http://www.niito.ru>

**НИОХ СО РАН** – Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, 630090, г. Новосибирск, просп. Ак. Лаврентьева, 9, <http://www.nioch.nsc.ru>

**ННИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина** - Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, <http://www.meshalkin.ru>

**СИФИБР СО РАН** – Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132, <http://www.sifibr.irk.ru>

**ФГУН ГНЦ ВБ "Вектор"** – Федеральное государственное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор", 630559, Новосибирская обл., пос. Кольцово, <http://www.vector.nsc.ru>

**ФГУН Омский НИИ природноочаговых инфекций** – Федеральное государственное учреждение науки "Омский НИИ природноочаговых инфекций", 644080, г. Омск, просп. Мира, 7, <http://www.oniipi.org>

**ЦКБ СО РАН** – Центральная клиническая больница СО РАН, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 25, <http://m15054.narod.ru>

**ЦНМТ СО РАН** – Центр новых медицинских технологий СО РАН, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 25/4, <http://www.cnmt.ru>