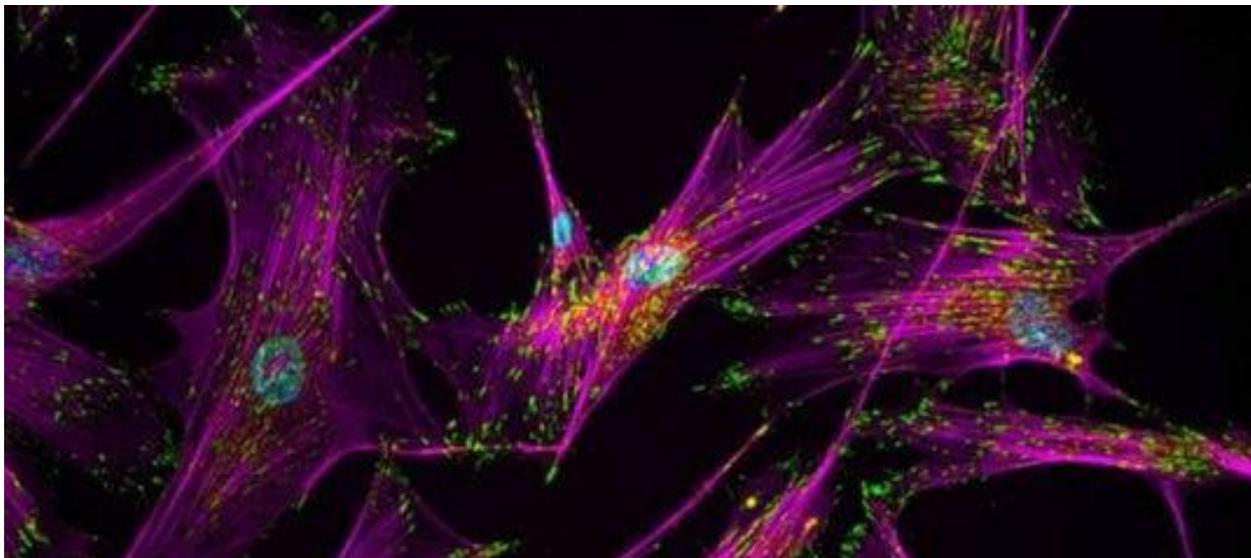




**КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY**



СБОРНИК

**III Международной научно-практической конференции
«Клеточные технологии в экспериментальной медицине»**

*Курск
4 октября 2024 года*



**УДК 576.535:616(063)
ББК 28.05я42**

**Печатается по решению редакционно-
издательского совета ФГБОУ ВО КГМУ
Минздрава России**

Клеточные технологии в экспериментальной медицине: сборник научных трудов по материалам III Международной научно-практической конференции (Курск, 4 октября 2024 года) / Курский гос. мед. ун-т, сост. А.А. Денисов; отв. ред. В.А. Липатов. – Курск: КГМУ, 2024. – 1 CD-ROM. – Текст: электронный. – 108 с.

Редакционная коллегия:

проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор **В.А. Липатов**
заведующий лабораторией морфологии и клеточных технологий
НИИ Экспериментальной медицины, к.м.н., доцент **Е.С. Мишина**
заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии, д.м.н. **А.В. Иванов**
профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, д.м.н. **М.А. Затолокина**

Составитель: **А.А. Денисов**

Компьютерная верстка: **А.А. Денисов**

В сборнике опубликованы материалы III Международной научно-практической конференции «Клеточные технологии в экспериментальной медицине», проходившей в Курском государственном медицинском университете 4 октября 2024 г.

ISBN 978-5-7487-2933-8

DOI 10.21626/cb.24.cytology

© ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2024

Оглавление

ТЕРАПИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ: СОВРЕМЕННОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ (МИНИ-ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ) <i>Быков Ю.В., Быкова А.Ю., Беккер Р.А.</i>	6
ВЛИЯНИЕ S-НИТРОЗОГЛУТАТИОНА НА УРОВЕНЬ NRF2 В КЛЕТКАХ ЛИНИИ HEPG2 <i>Костюкова Е.В., Сучкова О.Н., Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В.</i>	14
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ МАРКЕРОВ НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА И АПОПТОЗА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ S-НИТРОЗОГЛУТАТИОНА IN VITRO / CHANGES IN THE LEVEL OF MARKERS OF NITROSATIVE STRESS AND APOPTOSIS DURING PROLONGED EXPOSURE TO S-NITROSOGLUTATHIONE IN VITRO <i>Сучкова О.Н., Костюкова Е.В., Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.</i>	16
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ НЕКОТОРЫХ ШТАММОВ КИШЕЧНОЙ ПАЛОЧКИ НА МИГРАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ ЧЕЛОВЕКА <i>Пряжникова М.И., Игнатова Н.И., Дружкова И.Н.</i>	18
МАКРОФАГИ КАК ЭЛЕМЕНТ ТЕРАПИИ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Ерофеев А.В., Затолокина М.А.</i>	21
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ОККЛЮДИНА ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ КЛЕТОК RPMI2650 <i>Бреславец Д.И., Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.</i>	24
КОЛЛАГЕНОВАЯ МЕМБРАНА КАК ИСКУССТВЕННЫЙ ЗАМЕНИТЕЛЬ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ЗАМЕЩЕНИЯ IN VIVO ПО СРАВНЕНИЮ С DUREPAIR <i>Маи Р.Б., Попов В.Е., Осидак Е.О., Мишина Е.С., Домогатский С.П.</i>	26
ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ИНОЗИТОЛМОНОФOSФАТА ВНУТРИ КЛЕТКИ <i>Исаева М.О., Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н.</i>	29
ТЕХНОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ <i>Бузин Д.Н., Федоров А.О., Родина Е.М., Ананьева П.Д., Щулькин А.В.</i>	31
САМЫЕ ПОПУЛЯРНЫЕ И ДЕЙСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ <i>Гомлякова А.А.</i>	35
КЛЕТОЧНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ВОКРУГ ТЕТРАФТОРЭТИЛЕНОВОГО ИМПЛАНТАТА, ХИРУРГИЧЕСКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО УСТАНОВЛЕННОГО В СФИНКТЕРНЫЙ АППАРАТ ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНОГО ТРАКТА У КРЫС <i>Созыкин А.А.</i>	38
ОСОБЕННОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК НАСЕКОМЫХ <i>Шпирная И.А. Богданов О.В. Шарафутдинова Л.А.</i>	41

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИНВАЗИВНОГО РОСТА ОПУХОЛИ: ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ИНВАЗИИ К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРОГНОЗУ	
<i>Лозина М.В., Мнихович М.В., Сидорова О.А., Ширипенко И.А., Малыгин Б.В., Ахсанова П.А.</i>	44
ЭКСПЕРИМЕНТ В ОНКОЛОГИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДИНАМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В МОДЕЛЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА	
<i>Ширипенко И.А., Мнихович М.В., Громов П.О., Лозина М.В., Сидорова О.А., Ахсанова П.А.</i>	46
ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОМ МОНИТОРИНГЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ	
<i>Мионов С.Ю.</i>	49
СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ	
<i>Ивашова Ю.В., Мишина Е.С.</i>	52
ПРОБЛЕМА РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖНО-МЫШЕЧНОЙ РАНЫ	
<i>Рыбальченко И.Д., Мишина Е.С.</i>	55
КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ - ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ	
<i>Мастерова В.А., Затолокина М.А.</i>	61
ТУБЕРКУЛЕЗ В НАШИ ДНИ. КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК	
<i>Аниканова А.Д., Затолокина М.А.</i>	63
РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ	
<i>Бондарчук Е.С., Затолокина М.А.</i>	65
ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ	
<i>Голованова К.Е., Затолокина М.А.</i>	67
ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ (СМА)	
<i>Душкина Д.Ю., Затолокина М.А.</i>	69
ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ	
<i>Карачевцева Д.В., Затолокина М.А.</i>	71
ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС)	
<i>Новикова А.И., Затолокина М.А.</i>	73
ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН	
<i>Новикова И.И., Затолокина М.А.</i>	75

ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРОФАГОВ	
<i>Король А.С., Затолокина М. А.</i>	77
ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ «ОНКОЛОГИЯ»	
<i>Сугоровская И. В., Затолокина М. А.</i>	79
КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ – ПАТОЛОГИЯ СУСТАВОВ	
<i>Аветисян Д.Г., Затолокина М.А.</i>	81
ЭЛЕКТРОПРОВОДЯЩИЙ КОНДУИТ С ГИДРОГЕЛЕВЫМ НАПОЛНИТЕЛЕМ И КЛЕТОЧНЫМ КОМПОНЕНТОМ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ	
<i>Русинова Т.В., Мелконян К.И., Козлова А.А., Асякина А.С.</i>	83
ПРИМЕНЕНИЕ 2 И 3D-КЛЕТОЧНЫХ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ	
<i>Плотников В. В., Цымбалюк В. В., Полякова А. А., Мишина Е.С.</i>	87
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ	
<i>Белькова В. С., Мишина Е.С., Полякова А. А.</i>	90
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРОБЛЕМАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КРОВИ	
<i>Кунарбекова Д. М., Мишина Е.С.</i>	93
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕГЕНЕРАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕДЛЕЗЫ	
<i>Стрипа М.И., Мишина Е.С.</i>	96
СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛЯ	
<i>Кочетков И.Ю., Мишина Е.С.</i>	99
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ СПАЙКИ, ПРИЧИНЫ ИХ ОБРАЗОВАНИЯ. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА	
<i>Пономарев К.М., Мишина Е.С.</i>	102
ЧАСТОТНЫЙ И КОНТЕНТ-АНАЛИЗ КАК ПЕРВЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПРОЕКТА	
<i>Денисов А.А., Корельская К.А.</i>	106

ТЕРАПИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ: СОВРЕМЕННОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ (МИНИ-ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

Быков Ю.В., Быкова А.Ю., Беккер Р.А.

Ставропольский государственный медицинский университет,
Ставрополь, Российская Федерация

Актуальность: Около $\frac{1}{3}$ пациентов с депрессивными расстройствами — не отвечают или в недостаточной мере отвечают на лечение антидепрессантами (АД). А ещё примерно $\frac{1}{3}$ пациентов с депрессиями получают лишь частичное облегчение депрессивной симптоматики при лечении АД, но не достигают полной ремиссии [2, 5].

Схожая картина (расклад $\frac{1}{3}$ полностью или частично резистентных больных, $\frac{1}{3}$ получающих частичное облегчение симптоматики, и только $\frac{1}{3}$ достигающих ремиссий хорошего качества) — наблюдается и при лечении шизофрении антипсихотиками (АП) [4, 20].

Положение дел ещё печальнее в области лечения расстройств аутистического спектра (РАС). Эти нарушения нейроразвития — фактически не лечатся стандартными методами психофармакотерапии (ПФТ) — кроме, возможно, симптоматического купирования агрессивности и стереотипного поведения с помощью АП. Кроме того, далеко не всегда поведение детей с РАС поддаётся какой бы то ни было психотерапевтической и/или педагогической коррекции с помощью АВА или других методик [1, 12, 13].

Аналогичное можно сказать и о наших сегодняшних возможностях лечения деменций с помощью ПФТ — например, при болезни Альцгеймера (БА) или болезни Паркинсона (БП). Доступные сегодня на мировом фармацевтическом рынке антидементные лекарства, такие, как мемантин или ингибиторы холинэстеразы, и антипаркинсонические лекарства, такие, как леводопа и D2 агонисты — способны дать лишь симптоматическое и неполное облегчение, но не могут затормозить дальнейшее прогрессирование деменции [7, 15].

Всё это, вместе взятое, вызывает необходимость в разработке альтернативных методов лечения для каждого из вышеупомянутых психических расстройств. Одним из перспективных таких методов — как раз и является терапия мезенхимальными стволовыми клетками (самого пациента или донорскими) [4, 8, 20].

Цель: Представить мини-обзор современной (не старше 10 лет) научной литературы об эффективности и безопасности применения мезенхимальных стволовых клеток или продуктов их жизнедеятельности — в лечении различных психических расстройств.

Описать три клинических случая пациентов с разными тяжёлыми психическими расстройствами, где такая терапия оказалась в той или иной степени эффективной.

Материал и методы: Проведён поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science, Elsevier ScienceDirect современной (не старше 10 лет) научной литературы об эффективности и безопасности терапии аутологичными или гомологичными мезенхимальными стволовыми клетками в лечении тех или иных психических расстройств, а также коморбидных с ними состояний.

Поиск производился с использованием сочетаний ключевых слов «stem cell therapy» или «mesenchymal stem cell» с словосочетаниями «behavioral disorder», «mental disorder», а также с наименованиями конкретных подклассов психических расстройств, например, «dementia», «depression», «autism», «schizophrenia», «Alzheimer's disease», «PTSD» и т.п.

Найденные результаты были отсортированы, проанализированы на предмет их релевантности обсуждаемому в данной статье вопросу, изучены, обобщены и представлены в сжатом виде ниже в настоящем мини-обзоре, в подразделах, посвящённых каждому из исследованных психических расстройств.

Следует иметь в виду, что в силу ограничений как на объём статьи, так и на количество ссылок в ней — данный мини-обзор неизбежно является неполным и заведомо не может отразить все доступные в современной научной литературе данные об эффективности и безопасности терапии мезенхимальными стволовыми клетками при различных психических расстройствах. Тем не менее, ключевые моменты в этой работе освещены.

Результаты и обсуждение:

Депрессивные расстройства

В 2014-м году было опубликовано описание интересного клинического случая 38-летней женщины, ранее страдавшей депрессиями и успешно лечившейся АД, и получившей для лечения острого лимфоидного лейкоза (ОЛЛ) аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТСКК) от совместимого родственника, страдавшего ещё более тяжёлыми депрессиями [17].

Вскоре после этого у пациентки развилась тяжёлая, полирезистентная депрессия, потребовавшая применения электросудорожной терапии (ЭСТ). Для выведения в ремиссию понадобилось 18 сеансов ЭСТ, после чего женщина была переведена на поддерживающую ЭСТ 2 раза в месяц [17].

Случившийся через 14 месяцев после первой алло-ТСКК рецидив ОЛЛ — потребовал повторения процедуры. На этот раз для женщины был найден в реестре доноров костного мозга гистологически совместимый неродственный донор, психически здоровый. Спустя 4 недели после второй алло-ТСКК женщина вышла в полную ремиссию по линии депрессии и перестала нуждаться в поддерживающей ЭСТ и в приёме психотропных лекарств [17].

Случаи, подобные описанному выше [17], в сочетании с данными об участии в патогенезе депрессий нейровоспаления и иммунопатологических сдвигов, а также нарушений нейрогенеза и секреции нейротрофинов, и данными доклинических исследований на животных, показывающими возможную эффективность терапии мезенхимальными стволовыми клетками в лечении депрессий — вызвали интерес к исследованию клинической применимости этого экспериментального метода лечения и у человека [2, 4, 5, 9].

В ряде систематических обзоров, опубликованных в 2021–2024 годах, констатируется потенциальная эффективность и хороший уровень безопасности этого метода лечения депрессий [2, 4, 5].

А японскими авторами в 2014 году опубликована серия клинических случаев, демонстрирующих эффективность лечения мезенхимальными стволовыми клетками при терапевтически резистентной депрессии (ТРД), проявляющей рефрактерность к применению ПФТ и/или ЭСТ [9].

Шизофрения

В патогенезе шизофрении, как и в патогенезе депрессий, тоже активно участвует нейровоспаление и иммунопатологические сдвиги. В литературе описан клинический случай развития у ранее психически здорового реципиента тяжёлого хронического шизофреноподобного психоза после проведённой для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) алло-ТСКК от страдающего шизофренией родного брата [19].

С другой же стороны, в литературе имеется описание и прямо противоположного клинического примера, где алло-ТСКК от психически здорового донора у пациента с ОМЛ

и терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ) — привела к ремиссии не только ОМЛ, но и ТРШ, и позволила полностью отменить АП [11].

Эти факты закономерно вызвали интерес к исследованию перспектив клеточной терапии шизофрении, особенно в случаях ТРШ. Имеющиеся данные пилотных исследований указывают на то, что терапия мезенхимальными стволовыми клетками при ТРШ, в разных её формах (интраназальной, внутривенной, интратекальной) — может быть эффективной, особенно в отношении негативной, депрессивной и когнитивной симптоматики (трёх субдоменов симптоматики шизофрении, особенно плохо поддающихся терапии имеющимися сегодня АП) [4, 8, 20].

Одним из возможных механизмов действия мезенхимальной клеточной терапии при ТРШ — является нормализация под её влиянием биосинтеза эндогенного сероводорода (одного из трёх важнейших газомедиаторов) и сульфидергического сигналинга в ЦНС, и связанное с этим сильное противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие такой терапии [8].

Другая гипотеза, пытающаяся объяснить положительное действие мезенхимальной клеточной терапии на негативную, когнитивную и депрессивную симптоматику шизофрении — предполагает, что этот эффект может быть связан с секрецией мезенхимальными стволовыми клетками различных факторов роста, в том числе нейротрофинов, таких, как BDNF, NGF — и, соответственно, с нейропротекцией и активацией нейрогенеза [20].

Возможно, имеет значение также и то, что мезенхимальная клеточная терапия способствует нормализации спектра секретируемых жировой тканью реципиента адипокинов, снижению массы тела и коррекции метаболических нарушений. Многие пациенты с шизофренией страдают ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией — а эти состояния могут повышать резистентность шизофрении к лечению АП [3, 14].

Расстройства аутистического спектра

Применение мезенхимальной клеточной терапии при РАС — судя по количеству опубликованных в последние годы оригинальных исследований, систематических обзоров и мета-анализов, является одной из самых горячих тем современной психиатрии [1, 10, 12, 13, 16, 18].

Так, в 2021 году иранскими учёными были опубликованы данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), посвящённого изучению эффективности и безопасности интратекального введения собственных (аутологичных) мезенхимальных стволовых клеток костного мозга — в лечении детей и подростков с РАС. Они сделали вывод, что такая терапия безопасна и нередко приводит к значительному клиническому улучшению у детей с РАС, особенно по параметрам социального взаимодействия и обучаемости [18].

А в 2023 году Яна Морозова с соавторами опубликовали интересный клинический случай, в котором серия из 4 внутривенных инфузий по 250 млн. совместимых по группе крови и резус-фактору мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови эмбрионов с интервалами 14 дней — привела к резкому клиническому улучшению у 8-летнего ребёнка с РАС: купированию агрессивности и отмене АП хлорпротиксена, улучшению памяти, обучаемости, речевых способностей, взаимодействия с родителями и окружающими, глазного контакта [12].

Посттравматическое стрессовое расстройство

Одна группа американских авторов в 2021 году опубликовала результаты пилотного двойного слепого РКИ, посвящённого изучению применимости мезенхимальной клеточной терапии для лечения резистентных форм ПТСР [6].

Им удалось показать, что терапия мезенхимальными стволовыми клетками при резистентных формах ПТСР — эффективна и безопасна, и способствует быстрой редукции депрессивной и тревожной симптоматики, уменьшению или исчезновению кошмаров и флэшбэков, подавлению патологически усиленного стартлинг-рефлекса, нормализации сна, повышению эффективности параллельно проводимой ПФТ [6].

Деменции (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона)

БА и БП — это классические прогрессирующие нейродегенеративные заболевания (НДЗ), неизбежно приводящие к гибели нервных клеток. В случае БА причиной их гибели, как полагают, является избыточное накопление во внеклеточных пространствах нерастворимых фрагментов β -амилоида («амилоидных бляшек») и связанное с этим нейровоспаление и внутриклеточное накопление фибрилл тау-белка. Первыми мишенями при БА являются глутаматергические нейроны гиппокампа и холинергические нейроны базальных ядер [7, 15, 20].

При БП же, как полагают, первопричиной является избыточное накопление внутри нервных клеток агрегатов α -синуклеина («синуклеинопатия») и связанное с этим нейровоспаление. А первыми жертвами БП — становятся дофаминергические нейроны чёрной субстанции и прилежащего ядра [7, 15, 20].

Поскольку в патогенезе как БА, так и БП играют существенную роль нейровоспаление, нарушения секреции нейротрофинов (повышающих устойчивость нейронов к апоптозу) и нейрогенеза (который теоретически мог бы восполнять гибель нейронов) — то уже давно существовал интерес к возможностям применения в лечении обоих этих НДЗ мезенхимальной клеточной терапии [7, 15, 20].

Как в экспериментах на животных, так и в ранних пилотных исследованиях у человека, применение для лечения БА или БП мезенхимальной клеточной терапии в разных формах (интраназально, интратекально, внутривенно) — ассоциировалось с улучшением когнитивных функций, уменьшением проявлений коморбидной депрессии и тревоги, торможением прогрессирования нейродегенеративных изменений [4, 7, 15, 20].

Клинический случай №1: Наблюдался мужчина 1979 г.р., на протяжении 12 лет страдавший ТРД, неоднократно получавший различные курсы ПФТ без эффекта или с минимальным эффектом. После консультации в 2016 г. был направлен для прохождения ЭСТ с анестезией кетаминотом в частной клинике одной из стран СНГ. Получил в этой клинике 12 сеансов ЭСТ — с очень хорошим, но кратковременным эффектом.

Спустя год он по собственной инициативе снова обратился в ту же клинику, но попросил о применении «какого-то другого метода лечения ТРД», в связи с желанием избежать нарушений памяти после ЭСТ. Получил 10 сеансов глубокого лечебного наркоза (ЛН) изофлюраном с закисью азота — опять-таки с хорошим, но кратковременным эффектом.

С намерением добиться стойкой ремиссии ТРД, пациент в 2019 году обратился в одну из клиник Южной Европы, предлагающую лечение инфузиями кетамина. Однако, вопреки его ожиданиям, такое лечение не только не дало эффекта, но и привело к временному усилению симптомов деперсонализации/дереализации (ДП/ДР).

После возвращения из этой клиники пациент снова обратился за консультацией. В связи с исчерпанием доступных терапевтических опций, ему было предложено обратиться в НИИЦ им. Бехтерева в Санкт-Петербурге, для решения вопроса о целесообразности имплантации стимулятора блуждающего нерва (СБН).

Однако, прежде чем решаться на инвазивную психохирургическую операцию, данный пациент решил попробовать интраназальную терапию мезенхимальными стволовыми клетками его собственного костного мозга.

Терапия проводилась в Москве и состояла в ежедневном интраназальном введении суспензии собственных мезенхимальных клеток пациента (~10 млн. клеток на введение) на протяжении 20 дней, в сочетании с продолжением приёма комбинации ПФТ (венлафаксин 300 мг/сут, мirtазапин 30 мг/сут, ламотриджин 200 мг/сут, лития карбонат 900 мг/сут).

В результате пациент — впервые за 12 лет болезни — вышел в стойкую ремиссию. Психирургическое вмешательство не понадобилось. Ремиссия по настоящее время (сентябрь 2024 г.) поддерживается приёмом нормотимиков (ламотриджина и лития карбоната) и сниженной до 150 мг/сут дозой венлафаксина. Миртазапин был отменен с целью избежать набора массы тела.

Клинический случай №2: С консультантом вышли на связь родители 24-летнего мужчины с хронической непрерывно текущей галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении, с 6-летним стажем заболевания. В последние несколько лет болезни молодой человек проявлял выраженную резистентность к различным АП, как типичным, так и атипичным. В связи с этим, ещё до обращения за консультацией он был определён как страдающий терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ), переведён на клозапин с постепенным доведением дозы до 500 мг/сут.

Несмотря на индивидуально максимально переносимую дозу клозапина, терапевтический эффект был неполным. Сохранялись резидуальный бред преследования с частичной и формальной критикой, сенестопатии («черти колют иглами тело и делают очень больно»), апато-абулия, депрессия, раздражительность и словесная агрессивность в адрес родственников, особенно в моменты критики с их стороны или просьб что-нибудь сделать по дому, помочь родителям.

Повысить дозу клозапина сверх 500 мг/сут — не представлялось возможным из-за тяжёлых запоров, с трудом устраняемых слабительными средствами, и подозрения в том, что если настаивать на наращивании дозы клозапина, то может случиться паралитический илеус или некроз части толстой кишки (такие случаи известны и описаны в литературе).

Добавление второго АП в различных вариантах (амисульприд до 200 мг/сут, rispеридон до 4 мг/сут, сульпирид до 600 мг/сут) — не приводило к какому-либо улучшению психического состояния молодого человека.

Кроме того, за время приёма клозапина данный пациент сильно прибавил в весе, и на момент обращения родителей за консультацией весил 143 кг при росте 180 см (ИМТ = 44,1, морбидное ожирение). Имелись выраженные метаболические нарушения — преддиабетический тип углеводной кривой, повышенный инсулин крови натощак (45 мкЕД/мл) при нормальном уровне глюкозы натощак (5,4 ммоль/л), повышенный фруктозамин крови (350 мкмоль/л), плохой атерогенный индекс (4,0).

По словам родителей пациента, они «не готовы были смириться с тем, что 20-с-небольшим летний молодой человек, у которого ещё вся жизнь впереди — должен быть ничего не делающим и ни к чему не способным жирным овощем, и рано умереть от инсульта или инфаркта».

Поскольку в литературе имеются данные о том, что терапия мезенхимальными стволовыми клетками может способствовать как улучшению течения шизофрении [4, 8, 20], так и коррекции массы тела и метаболических параметров [3, 14] — то родителям пациента было предложено испробовать именно этот экспериментальный метод лечения.

Терапия проводилась в Москве и состояла из 5 внутривенных инфузий по ~250 млн. совместимых по группе крови и резус-фактору мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповинной крови эмбрионов, с интервалом 14 дней между инфузиями.

Параллельно с этим проводилась энергичная коррекция ожирения, гиперфагии и метаболических нарушений. Пациенту были назначены, в дополнение к ранее принимаемому клозапину, метформин с постепенным доведением дозы до 2000 мг/сут, канаглифлозин 300 мг/сут, фенофибрат 145 мг/сут, топирамат (с доведением дозы до 100 мг/сут), флуоксетин (с доведением дозы до 60 мг/сут), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, растительные антиоксиданты.

Уже после первой инфузии взвеси мезенхимальных стволовых клеток родители молодого человека отметили улучшение его контактности и общительности, уменьшение раздражительности, гневливости, словесной агрессии. Сам он перестал предъявлять жалобы на сенестопатии.

Мезенхимальная клеточная терапия, а затем энергичное комплексное метаболитическое лечение на протяжении года — привели к похудению пациента с исходных 143 кг до 100 кг (ИМТ = 30,1, ожирение первой степени), полному купированию раздражительности и агрессии, исчезновению резидуальной психотической симптоматики, уменьшению апато-абулии. Параллельно с этим снизился атерогенный индекс (3,2 в феврале 2024 г.), нормализовался гликемический профиль, уровень фруктозамина в крови (246 мкмоль/л в феврале 2024 г.).

Пациент стал больше выходить на улицу и гулять, сообщил, что уменьшились одышка и боли в суставах. В марте 2024 г. он изъявил желание начать работать. В настоящее время работает помощником продавца в магазине.

Клинический случай №3: За консультацией обратились родители ребёнка 5 лет, с диагнозом тяжёлой формы РАС. На момент обращения ребёнок не разговаривал (издавал примитивные ухаживающие вокализации), ни с кем не общался, избегал зрительного контакта и объятий, часто проявлял агрессивность в отношении предметов мебели, родителей, приходящей работницы по уходу. Также наблюдались стереотипии, ограниченный круг интересов, тревожность, нарушения сна, нетерпимость к малейшим изменениям привычного распорядка дня или окружающей обстановки. Получал рисперидон 2 мг/сут в каплях, с минимальным эффектом в отношении нарушений поведения.

Родители пациента были не готовы ни смириться с тем, что «он всегда таким и будет», как им было сказано сотрудником АВА-центра, ни отдать ребёнка в специализированное учреждение.

После обсуждения доступных экспериментальных опций лечения РАС, родители пациента приняли решение обратиться в частную клинику в одной из стран Юго-Восточной Азии, предоставляющую услугу мезенхимальной клеточной терапии РАС. После собеседования в клинике ребёнок был определён как подходящий кандидат на такую терапию.

В результате он получил курс из 5 внутривенных инфузий ~250 млн. совместимых по группе крови и резус-фактору мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови эмбрионов, с интервалом 7 дней между инфузиями, а затем 10 ежедневных интраназальных введений по ~10 млн. взвеси мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови, в сочетании с 2 ЕД окситоцина интраназально ежедневно.

Результаты лечения мезенхимальными стволовыми клетками у данного пациента оказались не столь впечатляющими, как у 8-летнего ребёнка с РАС, описанного в статье Морозовой с соавт. [12], однако тоже достаточно хорошими. У ребёнка полностью купировались агрессивность, нетерпимость к изменениям обстановки, тревожность и нарушения сна, значительно уменьшились стереотипии. Это позволило полностью отменить рисперидон. Улучшились контактность, взаимодействие с родителями и домработницей, усидчивость во время рисования и игр с конструктором.

В отличие от пациента Морозовой с соавт. [12], у этого ребёнка после лечения мезенхимальными стволовыми клетками не улучшилась вербальная коммуникация. Однако он освоил жестовую азбуку, с помощью которой общается с родителями и другими окружающими, владеющими этим методом общения.

Спустя год после окончания лечения, в 6-летнем возрасте, пациент попросил родителей завести собаку. Ему пошли навстречу. Он невербально общается с собакой, ухаживает за ней, проявляет эмоциональный интерес к ней — что ранее для него не было возможным.

Выводы: Как показывает проведённый выше мини-обзор литературы, а также анализ трёх представленных в данной статье клинических случаев — терапия мезенхимальными стволовыми клетками или продуктами их жизнедеятельности при различных их путях введения (интраназальном, внутривенном, интратекальном) — имеет большой потенциал в адъювантном лечении таких разных психических расстройств, как ТРД, ТРШ, РАС, деменции при БА и БП, ПТСР.

Важным дополнительным преимуществом мезенхимальной клеточной терапии перед другими методами лечения психических расстройств — является то, что такая терапия, в отличие от традиционной ПФТ, может способствовать снижению массы тела и нормализации метаболических параметров пациентов.

Необходимы дальнейшие исследования этого перспективного метода лечения психических расстройств — с целью определения наилучшего источника мезенхимальных стволовых клеток, их оптимальных дозировок на одно введение, интервалов между введениями, наилучших способов их введения в организм, методов отбора тех кандидатов, кому такая терапия может помочь с наибольшей вероятностью.

Список литературы.

1. Alessio N., Brigida A.L., Peluso G. et al. Stem cell-derived exosomes in autism spectrum disorder //International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2020. — Vol. 17. — No. 3. — P. 944. — DOI: 10.3390/ijerph17030944.

2. Chang Z., Wang Q.Y., Li L.H. et al. Potential Plausible Role of Stem Cell for Treating Depressive Disorder: A Retrospective Review //Molecular Neurobiology. — 2024. — Vol. 61. — No. 7. — P. 4454–4472. — DOI: 10.1007/s12035-023-03843-5.

3. Chu D.T., Tao Y. A homologous stem cell therapy for obesity and its related metabolic disorders //Medical Hypotheses. — 2017. — Vol. 103. — P. 26–28. — DOI: 10.1016/j.mehy.2017.03.034.

4. Dali P., Shende P. Advances in stem cell therapy for brain diseases via the intranasal route //Current Pharmaceutical Biotechnology. — 2021. — Vol. 22. — No. 11. — P. 1466–1481. — DOI: 10.2174/1389201021666201218130947.

5. do Prado-Lima P.S., Costa-Ferro Z.M., de Freitas Souza B.S., da Cruz I.M., Lab B. Is there a place for cellular therapy in depression? //World Journal of Psychiatry. — 2021. — Vol. 11. — No. 9. — P. 553–567. — DOI: 10.5498/wjp.v11.i9.553.

6. Gala D., Gurusamy V., Patel K. et al. Stem cell therapy for post-traumatic stress disorder: a novel therapeutic approach //Diseases. — 2021. — Vol. 9. — No. 4. — P. 77. — DOI: 10.3390/diseases9040077.

7. Hernández A.E., García E. Mesenchymal stem cell therapy for Alzheimer's disease //Stem Cells International. — 2021. — Vol. 2021. — No. 1. — P. 7834421. — DOI: 10.1155/2021/7834421.

8. Jensen A.R., Drucker N.A., Olson K.R., Markel T.A. Stem cell therapy and hydrogen sulfide: conventional or nonconventional mechanisms of action? //Shock. — 2020. — Vol. 53. — No. 6. — P. 737–743. — DOI: 10.1097/SHK.0000000000001420.

9. Kigawa Y., Hashimoto E., Ukai W. et al. Stem cell therapy: a new approach to the treatment of refractory depression //Journal of Neural Transmission. — 2014. — Vol. 121. — P. 1221–1232. — DOI: 10.1007/s00702-014-1194-2.
10. Larijani B., Heravani N.F., Alavi-Moghadam S. et al. Cell Therapy Targets for Autism Spectrum Disorders: Hopes, Challenges and Future Directions //Advances in experimental medicine and biology. — 2021. — Vol. 1341. — P. 107–124. — DOI: 10.1007/5584_2020_491.
11. Miyaoka T., Wake R., Hashioka S. et al. Remission of psychosis in treatment-resistant schizophrenia following bone marrow transplantation: a case report //Frontiers in psychiatry. — 2017. — Vol. 8. — P. 174. — DOI: 10.3389/fpsy.2017.00174.
12. Morozova Y.V., Smirnov V.N., Makarov I.V., Emelina D.A. The Use of Umbilical Cord Blood Nucleated Cells in the Treatment of Regressive Autism: A Case Report //Consortium psychiatricum. — 2023. — Vol. 4. — No. 4. — P. 39–47. — DOI: 10.17816/CP9300.
13. Paprocka J., Kaminiów K., Kozak S., Sztuba K., Emich-Widera E. Stem cell therapies for cerebral palsy and autism spectrum disorder — a systematic review //Brain Sciences. — 2021. — Vol. 11. — No. 12. — P. 1606. — DOI: 10.3390/brainsci11121606.
14. Pham D.V., Nguyen T.K., Park P.H. Adipokines at the crossroads of obesity and mesenchymal stem cell therapy //Experimental & Molecular Medicine. — 2023. — Vol. 55. — No. 2. — P. 313–324. — DOI: 10.1038/s12276-023-00940-2.
15. Pradhan A.U., Uwishema O., Onyeaka H., Adanur I., Dost B. A review of stem cell therapy: an emerging treatment for dementia in Alzheimer's and Parkinson's disease //Brain and behavior. — 2022. — Vol. 12. — No. 9. — P. e2740. — DOI: 10.1002/brb3.2740.
16. Qu J., Liu Z., Li L. et al. Efficacy and safety of stem cell therapy in children with autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis //Frontiers in pediatrics. — 2022. — Vol. 10. — P. 897398. — DOI: 10.3389/fped.2022.897398.
17. Raml D., Kelly M., Sharma A. Treatment-resistant depression requiring electroconvulsive therapy following stem cell transplantation //The Primary Care Companion for CNS Disorders. — 2014. — Vol. 16. — No. 4. — P. 26959. — DOI: 10.4088/PCC.14l01640.
18. Sharifzadeh N., Ghasemi A., Tavakol Afshari J. et al. Intrathecal autologous bone marrow stem cell therapy in children with autism: a randomized controlled trial //Asia-Pacific Psychiatry. — 2021. — Vol. 13. — No. 2. — P. e12445. — DOI: 10.1111/appy.12445.
19. Sommer I.E., Van Bekkum D.W., Klein H. et al. Severe chronic psychosis after allogeneic SCT from a schizophrenic sibling //Bone marrow transplantation. — 2015. — Vol. 50. — No. 1. — P. 153–154. — DOI: 10.1038/bmt.2014.221.
20. Zhang Y., Zhao Y., Song X. et al. Modulation of stem cells as therapeutics for severe mental disorders and cognitive impairments //Frontiers in Psychiatry. — 2020. — Vol. 11. — P. 80. — DOI: 10.3389/fpsy.2020.00080.

ВЛИЯНИЕ S-НИТРОЗОГЛУТАТИОНА НА УРОВЕНЬ NRF2 В КЛЕТКАХ ЛИНИИ HEPG2

Костюкова Е.В., Сучкова О.Н., Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Актуальность. Оксид азота (II) представляет собой молекулу, участвующую в регуляции клеточного метаболизма. Недостаточная или, наоборот, избыточная выработка NO способствует выработке активных форм кислорода и азота (АФК/АФА) и дальнейшему развитию окислительного/нитрозативного стресса. В настоящее время наибольшую популярность набирает изучение активации Nrf2 (эритроидный ядерный фактор 2), который регулирует экспрессию генов, защищающих клетки от окислительного повреждения. Активность Nrf2 регулируется Keap1, который диссоциирует в результате модификации SH-групп в его структуре. Nrf2 транслоцирует в ядро и индуцирует экспрессию гена-мишени путём связывания с антиоксидант-отвечающим элементом (ARE) [1]. В современных исследованиях установлено, что при гепатоцеллюлярной карциноме повышена экспрессия Nrf2, в результате чего, данный транскрипционный фактор можно рассматривать как мишень при патологии [2].

Цель исследования – оценить влияние S-нитрозоглутатиона на транслокацию Nrf2 в ядро на клетках линии HepG2.

Материалы и методы. Исследование выполнено на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, которые культивировали в 6-луночных планшетах при 37 °С и 5% содержании CO₂ в среде Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM), с высоким содержанием глюкозы (4500 мг/л), содержащей L-глутамин (4 мМ), 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (все компоненты производства Sigma- Aldrich, Германия). К культуральной среде добавляли S-нитрозоглутатион (Sigma- Aldrich, Германия) в концентрациях 1, 10, 50, 100 и 500 мкМ, инкубировали 24 ч. К контрольным клеткам в эквивалентном объеме добавляли воду для инъекций (растворитель S-нитрозоглутатиона). Цитоплазматическую и ядерную фракцию клеточного лизата готовили с помощью набора Protein Extraction Kit (Cytoplasmic Nuclear), (Bio-Rad, США). Относительное количество Nrf2 оценивали методом вестерн-блот. Уровень оксида азота оценивали с помощью флуоресцентных зондов DAF-FM (Invitrogen, США). Жизнеспособность клеток оценивали по результатам МТТ-теста. Статистический анализ выполняли с использованием теста Даннетта.

Результаты. S-нитрозоглутатион является эндогенным донором NO [3]. Содержание оксида азота возрастало при инкубации с S-нитрозоглутатионом 24 ч в концентрациях 1, 10, 50 и 100 мкМ на 46,2%, 124,0%, 117,0% и 169,8% ($p < 0,0001$) соответственно относительно контрольных значений. Изменения носили дозозависимый характер по сравнению с концентрацией S-нитрозоглутатиона 1 мкМ и 100 мкМ ($p < 0,05$), между группами 10 и 50 мкМ статистически значимых различий не было.

S-нитрозоглутатион в концентрации 100 мкМ оказывал токсическое действие на клетки HepG2. Жизнеспособность клеток снижалась на 8,9% ($p < 0,01$).

При концентрациях 1-50 мкМ S-нитрозоглутатион приводит к транслокации Nrf2 из цитоплазмы в ядро. При воздействии S-нитрозоглутатиона в течение 24 ч и концентрациях 1, 10 и 50 мкМ наблюдалось увеличение относительного количества Nrf2 на 208,9%, 210,9% и 125,7% ($p < 0,001$) в ядерной фракции клеточного лизата. В цитоплазматической фракции лизата отмечалось снижение относительного количества NRF2 на 29,2%, 46,4% и 50,0% ($p < 0,001$) при концентрациях S-нитрозоглутатиона 1, 10 и 50 мкМ соответственно. При концентрации донора оксида азота 100 мкМ изменения относительного количества Nrf2 не отмечалось в ядре и цитоплазме.

Вывод. Избыточная выработка NO способствует снижению жизнеспособности клеток НерG2. Полученные результаты, показывают, что умеренные уровни NO индуцируют транслокацию Nrf2 в ядро, его активации и поддержанию редокс-состояния клетки. Вероятно, что активация Nrf2 обусловлена нитрозилированием Keap1.

Список литературы.

1. Кортесе-Кротт М.М., Пуллман Д., Филиш М. Нитрозоперсульфид (SSNO) нацелен на окислительно-восстановительную систему Keap-1/Nrf2-. Фармакологические исследования, том 113, Часть А, ноябрь 2016, стр. 490-499, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.022>

2. Калантари, Л., Готбабади, З.Р., Голипур, А. и др. Современный обзор NRF2 при раке печени, ассоциированном с вирусом гепатита. Сигнал сотовой связи 21, 318 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01351-6>

3. Абаленихина Ю.В., Судакова Е.А., Сеидкулиева А.А., Щулькин А.В., Якушева Е.Н. Влияние донора оксида азота s-нитрозоглутатиона на экспрессию конститутивного андростанового рецептора. ЖУРНАЛ ЭВОЛЮЦИОННОЙ БИОХИМИИ И ФИЗИОЛОГИИ, 2022, том 58, № 5, с. 410–420. DOI: 10.31857/S0044452922050023.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ МАРКЕРОВ НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА И АПОПТОЗА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ S-НИТРОЗОГЛУТАТИОНА IN VITRO / CHANGES IN THE LEVEL OF MARKERS OF NITROSATIVE STRESS AND APOPTOSIS DURING PROLONGED EXPOSURE TO S-NITROSOGLUTATHIONE IN VITRO

Сучкова О.Н., Костюкова Е.В., Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Актуальность. S-нитрозотиолы представляют собой природные, эндогеннообразующиеся доноры NO. Наиболее распространенным S-нитрозотиолом в клетках является S-нитрозоглутатион, который представляет собой S-нитрозилированное производное глутатиона и считается важным медиатором сигнальных эффектов оксида азота (II) [1]. Эффекты S-нитрозоглутатиона могут зависеть от концентрации и времени воздействия. Известно, что концентрации $NO \geq 500$ мкМ являются токсичными, а при $NO < 500$ мкМ реализуется сигнальный эффект оксида азота, посредством нитрозилирования [2]. В связи с этим, актуально изучать влияние доноров оксида азота на нитрозилирование белков и процесс апоптоза, так как эффект зависит от срока воздействия.

Цель исследования изучить изменение уровня 3-нитротирозина и битирозина и белков апоптоза bcl2 и fas в клетках линии HepG2 при длительном воздействии S-нитрозоглутатиона.

Материалы и методы. Исследование выполнено на культуре клеток HepG2 (ФГБУН ИНЦ РАН, Санкт-Петербург). Клетки культивировали в стандартных условиях в 96-луночных (проведение МТТ-теста) и 6-луночных планшетах (биохимические анализы) (Corning, США). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста [3]. Уровень оксида азота детектировали с помощью флуоресцентных зондов DAF-FM (Invitrogen, США). Концентрацию битирозина анализировали спектрофлуориметрическим методом при длине волны 302 нм [4]. Уровень 3-нитротирозина, bcl2, Fas оценивали с помощью метода вестерн-блот [5]. Полученные результаты анализировали с помощью программы GraphPad Prism8, парные сравнения с контролем выполняли тестом Даннетта.

Результаты. Уровень оксида азота возрастал при воздействии S-нитрозоглутатиона в концентрациях 1, 10, 50 и 100 мкМ на 60,5%, 77,9%, 135,3%, 184,5% и 425,7% соответственно ($p < 0,05$). Относительное количество 3-нитротирозина снижалось при воздействии S-нитрозоглутатиона в концентрациях 1 мкМ, 10 мкМ, 50 мкМ на 42,9%, 29,6%, 37,3% и повышалось при 100 мкМ на 22,6% ($p < 0,05$). Снижение уровня 3-нитротирозина, вероятно, связано с его переходом в битирозин, концентрация которого возрастает на 19,4%, 33,3%, 50,0%, 69,4% и 105,5% ($p < 0,05$). Данные внутриклеточные биохимические сопровождались снижением жизнеспособности клеток HepG2 на 16,2% ($p < 0,05$) относительно значений контроля, принятых за 100%.

S-нитрозоглутатион при сроке воздействия 72 ч и концентрациях 1, 10, 50 и 100 мкМ увеличивал относительное количество апоптотического белка Fas на 24,1%, 32,4%, 39,8% и 45,9 % ($p < 0,05$) соответственно, а проапоптотического bcl2 снижалось на 32,1%, 38,6%, 42,7% и 75,8% ($p < 0,05$).

Вывод. Такими образом, в настоящем исследовании установлено, что S-нитрозоглутатион в концентрациях 1, 10, 50 и 100 мкМ и сроке воздействия 72 ч вызывает развитие нитрозативного стресса, что приводит к развитию апоптоза и снижению жизнеспособности клеток.

Список литературы.

1. Broniowska A.K., Diers A.R., Hogg N. S-Nitrosoglutathione. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2013; 1830 (5): 3173-3181.
2. Mussbacher M., Stessel H., Pirker T., et al. S-nitrosoglutathione inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by S-nitrosylation of CCAAT/enhancer-binding protein β . *Sci Rep*. 2019; 9(1): e:15403.
3. Tolosa L., Donato M.T., Gómez-Lechón M.J. General cytotoxicity assessment by means of the MTT assay. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1250: 333-348.
4. Amadò, R., Aeschbach R., Neukom H. Dityrosine: in vitro production and characterization // *Methods Enzymol.*; 1984. 107: 377-388.
5. Сучкова О.Н., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В. и др. S-нитрозоглутатион как индуктор нитрозативного стресса и апоптоза // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2024. 27(9):50-56.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ НЕКОТОРЫХ ШТАММОВ КИШЕЧНОЙ ПАЛОЧКИ НА МИГРАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Пряжникова М.И., Игнатова Н.И., Дружкова И.Н.

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород,
Российская Федерация

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) - одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире с высоким уровнем смертности и инвалидизации [1]. Необходимость изучения взаимного влияния кишечника и его микробиоты, обуславливается потенциальной возможностью модуляции микробиома для достижения различных терапевтических эффектов. В контексте лечения колоректального рака высказываются различные теории о роли в этом процессе кишечного микробиома, однако очевидным является потребность в изучении фундаментальных механизмов онкогенеза [2]. Для развития колоректального рака поворотной точкой является момент появления метастазов, когда лечебные мероприятия становятся менее эффективными. Метастатический потенциал опухоли реализуется за счет миграции опухолевых клеток. При этом, первоочередной задачей метастазирующей клетки является адгезия к новому субстрату. Для определения молекулярных механизмов, посредством которых метаболиты бактерий, а в случае данного исследования именно *E. coli*, оказывают воздействие на адгезию и миграцию клеток колоректального рака. С помощью иммунофлуоресценции возможно оценить экспрессию E-кадгерина. E-кадгерин - белок, определяющий межклеточную адгезию [3]. Выбор кишечной палочки в качестве изучаемого объекта обусловлен распространенностью этого микроорганизма, его наличие характерно для 99% населения Земли, при этом есть исследования, демонстрирующие влияние *E. coli* на пролиферацию клеток колоректального рака [4], однако изучение роли метаболитов кишечной палочки в миграционном процессе является не менее важной задачей.

Цель работы. Изучить влияние метаболитов *E. coli* на адгезию и миграционную активность клеток КРР.

Материал и методы.

Материалом исследования послужили метаболиты штаммов *E. coli*: M-17 – пробиотический, и штаммы Col-101 и Col-102, полученные от пациентов с КРР.

Исследование проводилось на 3 клеточных линиях колоректальной карциномы человека - HCT116 и SW480. Данные линии отличаются высокой пролиферативной активностью и одиночным типом миграции. HT29 имеют низкую скорость размножения и коллективный тип миграции [5].

Для получения метаболитов бактерии культивировали в жидкой среде ДМЕМ в течение 18-24ч (37°C). Затем среду фильтровали (фильтр 0,2 мкм) и использовали в экспериментах в разведении 1:1,5.

Для изучения адгезивной активности клетки КРР культивировали в плоскодонных 12-луночных планшетах с низкой адгезирующей способностью (2000 кл/на лунку) в присутствии метаболитов. В качестве контроля использовалась среда без метаболитов. Через 7 дней клетки фиксировали, окрашивали генцианвиолетом. Затем краситель экстрагировали спиртом и оценивали оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 570 нм.

Изучение миграционной активности проводилось на модели «заживления монослоя» с помощью культуральных вставок Ibidi Culture-Insert 2 Well (США). Микроскопию (Leica, Германия) монослоя для линий HCT116 и SW480 проводили в 1 и 2

день, для линии HT29 – в 1 и 5 день исследования. Зоны миграции измеряли с помощью программного обеспечения ImageJ.

Для определения молекулярных изменений в клетках KPP под действием метаболитов было проведено иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ). Клетки культивировали в 6-луночных планшетах в течение 7 дней с добавлением метаболитов разных штаммов *E.coli*. Затем клетки переносили в 96-луночные планшеты и культивировали 24 ч после посева, после чего фиксировали в 4% формальдегиде в течение 15 мин. Использовали первичные кроличьи антитела к E-кадгерину (ab15148, США) и вторичные антитела козы, меченные Alexa555 (ab6825, США), а также DAPI для визуализации клеточных ядер. Окрашивание проводили в соответствии с протоколом производителя. Флуоресцентные изображения наблюдали с помощью флуоресцентного микроскопа (Leica, Германия), оснащенного специализированными фильтрами.

Полученные данные анализировали с помощью методов непараметрической статистики в программе Statistica 10.0.

Результаты.

Показано снижение адгезивной активности клеток HCT116 и SW480 в присутствии метаболитов пробиотического штамма кишечной палочки M-17, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Адгезивная активность клеток HT29 снижалась в присутствии метаболитов всех штаммов ($p < 0,05$).

Выявлено увеличение площади миграции клеток HCT116 по сравнению с контролем для штаммов *E. coli*, полученных от пациентов с KPP ($p < 0,05$). Величина площади миграции клеток HT29 в присутствии метаболитов была ниже по сравнению с контролем ($p < 0,05$) на 5 день исследования.

Экспрессия E-кадгерина статистически снижалась у клеточных линий HCT116 и SW480 при воздействии метаболитов штамма Col-101 ($p < 0,05$). Пробиотический штамм M17 вызывал заметное повышение уровня E-кадгерина только в клетках HT29 ($p < 0,05$).

Заключение. Под воздействием метаболитов штамма *E. coli* M-17 снижалась адгезия клеток всех исследуемых линий колоректального рака. При этом метаболиты штаммов бактерий, полученные от пациентов с колоректальным раком, оказывали ингибирующий эффект на адгезивную активность клеток линии HT29, что коррелирует с результатами исследования ИЦХ и миграционной активности. Штаммы, полученные от пациентов с колоректальным раком, увеличивали скорость миграции клеток HCT116 и SW480.

Разнонаправленные эффекты метаболитов бактерий могут быть объяснены различными генотипическими особенностями клеточных линий и реализуемыми типами миграции. Поскольку подавление экспрессии E-кадгерина, основного компонента адгезивных соединений, способствует подвижности и миграции клеток, его более низкий уровень в клетках HCT116 и SW480 коррелировал с их большей миграционной активностью при культивировании с метаболитами Col-101. Результаты нашего исследования показали, что метаболиты штаммов *E.coli*, по-разному влияют на миграционную способность клеток колоректального рака в зависимости от исходных характеристик клеточных линий, что в перспективе может найти отражение в модуляции микробиома пациентов с колоректальным раком.

Исследование выполнено при поддержке РФФ 23-74-00045.

Список литературы.

1. Qu R, Zhang Y, Ma Y, Zhou X, Sun L, Jiang C, Zhang Z, Fu W. Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в онкогенезе или развитии колоректального рака. *Adv Sci*

(Weinh). 2023 Авг.; 10(23): e2205563. doi: 10.1002/adv.202205563. Epub 2023, июнь 1. PMID: 37263983; PMCID: PMC10427379.

2. Вонг К.К., Ю Дж. Микробиота кишечника в развитии и терапии колоректального рака. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Июль; 20 (7):429-452. doi: 10.1038/s41571-023-00766-x. Epub 2023, 11 мая. PMID: 37169888.

3. Брунер Х.К., Дерксен П.Б. Потеря E-Кадгерин-зависимой межклеточной адгезии и развитие и прогрессирование рака. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018, 1 марта;10(3): a029330. doi: 10.1101/cshperspect.a029330. PMID: 28507022; PMCID: PMC5830899.

4. Плегесуэлос-Мансано С., Пушхоф Дж., Розендал Хубер А., Ван Хук А., Вуд Х.М., Номбург Дж., Гурьяо С, Мандерс Ф., Далмассо Г., Стеге П.Б., Паганелли Ф.Л., Гертс М.Х., Боймер Дж., Мизутани Т., Мяо У., ван дер Линден Р., ван дер Эльст С.; Исследовательский консорциум Genomics England; Гарсия К.К. , Топ Дж., Виллемс Р.Л., Джаннакис М., Боннет Р., Квирк П., Мейерсон М., Куппен Е., ван Бокстел Р., Клеверс Х. Мутационная сигнатура при колоректальном раке, вызываемая генотоксичными rks+ *E. coli*. *Природа*. Апрель 2020 г.; 580(7802): 269-273. doi: 10.1038/s41586-020-2080-8. Epub 2020, 27 февраля. PMID: 32106218; PMCID: PMC8142898.

5. Линц М., Муньос А., Рейнхарт-Кинг К.А. Механизм миграции одиночных и коллективных опухолевых клеток. *J Biomech Eng*. 1 февраля 2017;139(2):0210051-9. doi: 10.1115/1.4035121. PMID: 27814431; PMCID: PMC5395914

МАКРОФАГИ КАК ЭЛЕМЕНТ ТЕРАПИИ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ерофеев А.В., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Терапия раковых опухолей – это одно из самых передовых и в то же время малоизученных направлений современной медицины. Помимо классических способов лечения, фармакологических и хирургических, необходимо рассмотреть возможность применения клеточных технологий, ведь они могут позволить достичь качественно новых результатов в данном вопросе.

Цель исследования – анализ и систематизация существующих данных о терапии рака с использованием макрофагальных клеток.

Материалы и методы исследования. В работе использовались библиографический, сравнительный и экспериментальный методы исследования.

Результаты исследования. Микроокружение опухоли представляет собой важную экологическую нишу для возникновения и развития рака. Воспалительные клетки и медиаторы являются его ключевыми универсальными компонентами, а ассоциированные с опухолью макрофаги служат примером связи между воспалением и раком. Формирование и регуляция воспалительной «ниши» могут быть обусловлены генетическими событиями, вызывающими клеточную трансформацию и прогрессирование (так называемый внутренний путь), а также воспалительными состояниями, предрасполагающими к неоплазии (внешний путь), такими как воспалительные заболевания кишечника. [1,2] Воспалительные компоненты микроокружения при раке различных тканей значительно различаются. Однако инфильтрация миеломоноцитарными клетками, в частности моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, является общим признаком рака, независимо от его происхождения и локализации. Среди миеломоноцитарных клеток макрофаги являются обоюдоострым мечом, обладающим двойным потенциалом в борьбе с раком, что отражает их пластичность в ответ на сигналы окружающей среды. Макрофаги способны уничтожать опухолевые клетки, опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность и фагоцитоз, вызывать повреждение сосудов и некроз опухоли, а также активировать врождённые или адаптивные механизмы противоопухолевой резистентности, опосредованные лимфоидными клетками. Напротив, в большинстве сформировавшихся опухолей макрофаги способствуют прогрессированию рака и метастазированию с помощью различных механизмов, включая поддержание жизнеспособности и пролиферации раковых клеток, ангиогенез и подавление врождённых и адаптивных иммунных реакций. [2]

Макрофаги являются универсальным компонентом микроокружения опухоли и участвуют в сложном взаимодействии с раковыми клетками, стромой и иммунокомпетентными клетками. Они играют двойную роль в эффективности современных методов лечения — от химиотерапии до иммунотерапии ICВ. Во многих опухолях человека макрофаги являются основными факторами, вызывающими блокаду контрольных точек в Т-клетках и обеспечивающими устойчивость к иммунотерапии. Несмотря на их важнейшую роль в возникновении, прогрессировании и лечении рака, прямое воздействие на миеломоноцитарные клетки до сих пор не оказало существенного терапевтического эффекта, хотя текущие исследования, направленные на данные клетки в сочетании с другими методами лечения, могут изменить общую картину. Препятствиями на пути терапевтического применения иммунобиологии макрофагов являются разнообразие и пластичность мононуклеарных фагоцитов в опухолях. Хотя инфильтрация макрофагами является общим признаком различных опухолей с общими

свойствами, есть свидетельства существенных различий в их фенотипе и роли в опухолях, возникающих в разных органах или распространяющихся на них. Например, в то время как инфильтрация макрофагами связана с неблагоприятным прогнозом при большинстве опухолей, есть заметные исключения, такие как первичный колоректальный рак. Более того свойства тканей в первичном очаге или при метастатических поражениях в некоторой степени влияют на характеристики воспалительного микроокружения. [2,3] Поэтому при использовании макрофагальной терапии необходимо учитывать тканевую структуру первичной и вторичной локализации опухолей. Функция макрофагов регулируется поверхностными рецепторами, некоторые из которых подавляют эффекторную функцию или направляют её в неподходящее русло. Эти регуляторы функций миеломоноцитарных клеток относятся к разным молекулярным классам и являются очевидными терапевтическими мишенями. Основываясь на современном понимании иммунологии, очевидно, что эти подходы вряд ли могут быть самостоятельными стратегиями, а их потенциал заключается в дополнении циторедуктивной терапии и иммунотерапии ICВ. В большинстве, если не во всех, опухолях человека опухолеассоциированные макрофаги пополняются за счёт циркулирующего пула миелоидных предшественников. Эта давняя точка зрения легла в основу разработки стратегий CAR-M. Плохая рекрутация в очагах опухоли была ограничивающим фактором для применения CAR-T-клеток при лечении солидных опухолей. «Фатальное влечение» моноцитов к опухолевым тканям может стать инструментом, позволяющим обойти этот камень преткновения в разработке клеточной терапии солидных опухолей. [1,3] Однако для использования склонности моноцитов к самонаведению на раковые клетки остается несколько нерешенных вопросов. Помимо выбора рецепторов и сигнальных компонентов для «оснащения» моноцитов, до сих пор не до конца ясны или вовсе не изучены скорость пополнения внутриопухолевого пула циркулирующими предшественниками, продолжительность выживания в контексте опухоли, сохранение соответствующей функциональной ориентации или пространственная локализация в опухолевых тканях. Клинические испытания могут предоставить уникальную возможность для решения этих ключевых вопросов, имеющих первостепенное значение для разработки CAR-M-терапий. Предотвращение рака с помощью ретиноевой кислоты или препаратов, воздействующих на гормоны (фармакопрофилактика), не увенчалось успехом. Макрофаги и их медиаторы являются спутниками и катализаторами канцерогенеза. Это фундаментальное соображение поднимает вопрос о пересмотре фармакопрофилактики с точки зрения воспаления, способствующего развитию опухоли. [3]

Выводы. Использование клеточных технологий, в частности макрофагальных клеток и их предшественников, является перспективным направлением развития терапии в онкологии. Необходимо проводить дальнейшие исследования в этом направлении для сбора доказательной базы касательно эффективности и безопасности этого метода лечения.

Список литературы.

1. Филиппова, О. В. Макрофаг как мишень противовоспалительной терапии / О. В. Филиппова // РМЖ. – 2024. – № 6. – С. 52-57.
2. Стратегии поляризации макрофагов для клеточной терапии / А. С. Полтавец, П. А. Вишнякова, А. В. Ельчанинов, Т. Х. Фатхудинов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 156.
3. Затолокина М.А. К вопросу о легочных макрофагах // Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского

университета: в 2-х томах. Под редакцией В.А. Лазаренко. 2018. Курск: Изд-во КГМУ, 2018. Т.1. С. 558-562., 2017.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ОККЛЮДИНА ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ КЛЕТОК RPMI2650

Бреславец Д.И., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н.

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Введение. Клеточная линия RPMI 2650 происходит из анапластической плоскоклеточной карциномы носовой перегородки человека и не имеет изменений нормального диплоидного кариотипа, сохраняет высокую стабильность в течение непрерывного культивирования *in vitro* [1]. Данная клеточная линия демонстрирует сходство с нормальным человеческим носовым эпителием по продукции слизистого материала на поверхности клеток и целостности носового барьера, достигая значений трансэпителиального сопротивления (TEER), аналогичных значениям иссеченных носовых тканей человека и животных [2].

Кроме этого клетки линии RPMI 2650 экспрессируют различные белки клеточного соединения, включая белок окклюдина, что позволяет оптимизировать ее в качестве подходящей модели носового барьера *in vitro* [3].

В настоящее время при разработке интраназальных систем доставки лекарственных средств для локального/системного эффекта необходимо оценить их цитотоксичность и транспорт лекарств через носовой эпителий. Во избежание экспериментов на животных или использования иссеченных тканей, всё чаще предпочтение отдается моделям клеток *in vitro*, а именно RPMI 2650 [4]. Именно поэтому актуальным является изучение формирования клеточного монослоя назального эпителия, характеризующегося содержанием белков межклеточных контактов.

Цель – оценить относительное количество белка межклеточных контактов окклюдина в клеточной линии RPMI 2650 в динамике культивирования с 1 по 8 день.

Материалы и методы. Исследование выполнено на клетках линии RPMI 2650 (клетки назального эпителия). Клеточная линия RPMI 2650 была закуплена в ФГБУН ИНЦ РАН, Санкт-Петербург. Клетки RPMI 2650 культивировали в питательной среде MEM («ПанЭко», Россия) с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамин, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина (все компоненты производства «ПанЭко», Россия) в течение 8 дней до образования плотного монослоя в флаконах (25 см²) и 6-луночных планшетах («Corning», США).

Визуализацию клеток выполняли с помощью инвертированного микроскопа Olympus CKX-53 (Olympus, Япония) с цифровой цветной камерой (CCD 5 МПикс) на персональном компьютере DeltaPix InSight.

После образования монослоя клетки снимали с поверхности 6-луночных планшетов, лизировали с помощью буфера NP-40 и определяли относительное количество белка окклюдина с помощью метода вестерн-блот.

Анализ результатов производили с помощью программ «Stat Soft Statistica13.0». Для оценки статистической значимости различий использовали дисперсионный анализ ANOVA, попарные сравнения оценивали по критерию Даннетта. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клетки линии RPMI 2650 являются эпителиоподобными. В ходе исследования было получено, что клеточный монослой формируется к 5 суткам культивирования, а к 8 уже формируется нескольких перекрывающихся слоев. Наблюдались клеточные перемычки и отростки.

Для формирования межклеточных контактов и транспорта через монослой назального эпителия RPMI 2650 наибольшее значение имеет состояние белков межклеточных контактов, одним из которых является окклюдин, Именно поэтому в ходе работы в клетках линии RPMI 2650 была проведена оценка относительного количества белка межклеточных контактов на разных этапах формирования клеточного монослоя.

Окклюдин представляет собой белок из 522 аминокислот, который пересекает мембрану четыре раза, образуя две внеклеточные петли и одну внутриклеточную петлю [5].

Относительное количество окклюдина возрастало на 31,3% ($p=0,0004$) на 5 день культивирования и на 49,7% ($p<0,0001$) на 8 день культивирования и не изменялось на 3 день относительно 1 дня культивирования.

Из полученных данных следует, что окклюдин принимает активное участие в образовании межклеточных контактов при формировании клеточного монослоя линии RPMI 2650.

Закключение. Клетки линии RPMI 2650, культивируемые в питательной среде MEM с добавлением 10% FBS, 2 мМ L-глутамин, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина образуют монослой на 5 сутки культивирования, а к 8 - наблюдалось формирование нескольких перекрывающихся слоев. Морфологические изменения сопровождались повышением относительного количества белка межклеточных контактов окклюдина на 5 и 8 дни культивирования.

Список литературы.

1. Moore G.E., Sandberg A.A. Studies of a human tumor cell line with a diploid karyotype. *Cancer*. 1964. V. 17. P. 170-175. DOI:10.1002/1097-0142(196402)17:23.0.co;2-n
2. Wengst A., Reichl S. RPMI 2650 epithelial model and three-dimensional reconstructed human nasal mucosa as in vitro models for nasal permeation studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010. V. 74. Epub 2009. DOI:10.1016/j.ejpb.2009.08.008.
3. Kim K.A., Jung J.H., Choi Y.S., Kim S.T. Wogonin inhibits tight junction disruption via suppression of inflammatory response and phosphorylation of AKT/NF- κ B and ERK1/2 in rhinovirus-infected human nasal epithelial cells. *Inflamm Res.* 2022. V. 71. P. 357-368. DOI: 10.1007/s00011-022-01542-w.
4. Mercier C., Perek N., Delavenne X. Is RPMI 2650 a Suitable In Vitro Nasal Model for Drug Transport Studies? *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018. V. 43. P. 13-24. DOI: 10.1007/s13318-017-0426-x.
5. Furuse M., Hirase T., Itoh M., Nagafuchi A., Yonemura S., Tsukita S., Tsukita S. Occludin: A novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol.* 1993. V. 123. P. 1777–1788. DOI: 10.1083/jcb.123.6.1777.

КОЛЛАГЕНОВАЯ МЕМБРАНА КАК ИСКУССТВЕННЫЙ ЗАМЕНИТЕЛЬ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ЗАМЕЩЕНИЯ IN VIVO ПО СРАВНЕНИЮ С DUREPAIR

Мау Р.Б., Попов В.Е., Осидак Е.О., Мишина Е.С., Домогатский С.П.

Отделение детской нейрохирургии, Российская детская клиническая больница (РДКБ) — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.
ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Российская Федерация

Отделение детской хирургии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Введение: Регенерация твердой мозговой оболочки (ТМО) является основной задачей для поддержания гомеостаза в случае травматических и нетравматических повреждений. Из-за ликворной среды в субдуральном пространстве скорость регенерации в этом месте дефекта значительно снижена, и закрытие обширных дефектов клеточными механизмами невозможно. Поэтому проблема поиска оптимального решения данной проблемы остается актуальной.

Цель: оценить эффективность и замещение при использовании мембран, изготовленных из нативного коллагена, для восстановления твердой мозговой оболочки.

Материалы и методы: для пластики ТМО, в стерильных условиях были коллагеновые мембраны из нативного коллагена свиньи I типа (ViscolITM, ООО фирмы «Имтек»). Эксперимент поставлен на 24 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Применялась стандартизованная модель повреждения ТМО для всех особей. Животные распределены на 2 экспериментальные группы, в зависимости от применяемой мембраны: I группа – 12 особей с нативной коллагеновой мембраной; II группа – 12 особей с коллагеновой мембраной Durepair (ксеногенная). Имплантация мембраны производилась аппликационным методом, так, чтобы оболочка заходила за край собственной ТМО на 1-2 мм. Сроки имплантации составили 30, 60, 90 дней. Исследование включало МРТ головного мозга, гистологию, электронносканирующую микроскопию и иммуногистохимию.

Результаты: клинически между группами различий не наблюдалось. Гистологически группа I показала сопоставимый результат с группой II, различия между группами сводились к интеграционным процессам. В группе I неоваскуляризация и замещение собственными тканями показали лучший результат в сравнении с группой II. МРТ исследования показало, что в отдаленной перспективе группа II имела адгезию и спаечный процесс с тканями головного мозга.

Вывод: Обе мембраны показали совместимость с тканями и безопасность. Производство коллагеновых мембран в стерильных условиях дают лучший интегративный результат и быстрое замещение собственными тканями.

Список литературы.

1. Azzam D, Romiyo P, Nguyen T, et al. Dural Repair in Cranial Surgery Is Associated with Moderate Rates of Complications with Both Autologous and Nonautologous Dural Substitutes. *World Neurosurgery*. 2018;113:244-248. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.115
2. Horaczek JA, Zierski J, Graewe A. Collagen matrix in decompressive hemicraniectomy. *Neurosurgery*. 2008;63(1 SUPPL.):176-181. doi:10.1227/01.NEU.0000312707.25073.CB
3. Kehler U, Hirdes C, Weber C, et al. CSF leaks after cranial surgery — a prospective multicenter analysis. *Innovative Neurosurgery*. 2012;1(1):2-7. doi:10.1515/ins-2012-0002

4. Perrini P, Lorenzini D, Vercelli A, Perrone A, Di Carlo DT. Post-Operative Complications after Foramen Magnum Decompression with Duraplasty Using Different Graft Materials in Adults Patients with Chiari I Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(10). doi:10.3390/jcm12103382
5. Wang W, Ao Q. Research and application progress on dural substitutes. *Journal of Neurorestoratology*. 2019;7(4):161-170. doi:10.26599/jnr.2019.9040020
6. Meng F, Mado M, Badylak SF. Biologic scaffold for CNS repair. *Regenerative Medicine*. 2014;9(3):367-383. doi:10.2217/rme.14.9
7. Protasoni M, Sangiorgi S, Cividini A, et al. The collagenic architecture of human dura mater: Laboratory investigation. *Journal of Neurosurgery*. 2011;114(6):1723-1730. doi:10.3171/2010.12.JNS101732
8. Andreev AY, Osidak EO, Grigoriev TE, et al. A new collagen scaffold for the improvement of corneal biomechanical properties in a rabbit model. *Experimental Eye Research*. 2021;207(August 2020):108580. doi:10.1016/j.exer.2021.108580
9. Ryabov SI, Zvyagintseva MA, Osidak EO, Smirnov VA. Collagen Implant and Mononuclear Cells of Umbilical Blood Allow the Restore of Movements of Hind Limbs after Removing the Site of Spinal Cord. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;164(3):390-393. doi:10.1007/s10517-018-3996-y
10. Kamalov AA, Kirpatovsky VI, Ohobotov DA, et al. The application of a novel biomaterial based on the secreted products of human mesenchymal stem cells and collagen for spermatogenesis restoration in the model of experimental cryptorchidism. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017;8(1):2083-2094.
11. Yu Y, Andreev AY, Rogovaya OS, et al. Matrix-Assisted Cell Transplantation for the Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency in a Rabbit Model. Published online 2024.
12. Osidak EO, Andreev AY, Avetisov SE, et al. Corneal Stroma Regeneration with Collagen-Based Hydrogel as an Artificial Stroma Equivalent: A Comprehensive In Vivo Study. *Polymers*. 2022;14(19). doi:10.3390/polym14194017
13. Lima F de MT de, Pinto FCM, Andrade-da-Costa BL da S, Silva JGM da, Campos Júnior O, Aguiar JL de A. Biocompatible bacterial cellulose membrane in dural defect repair of rat. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2017;28(3). doi:10.1007/s10856-016-5828-9
14. MacEwan MR, Kovacs T, Osbun J, Ray WZ. Comparative analysis of a fully-synthetic nanofabricated dura substitute and bovine collagen dura substitute in a large animal model of dural repair. *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management*. 2018;13(May):145-150. doi:10.1016/j.inat.2018.05.001
15. Barbolt TA, Odin M, Léger M, Kangas L, Holste J, Liu SH. Biocompatibility evaluation of dura mater substitutes in an animal model. *Neurological Research*. 2001;23(8):813-820. doi:10.1179/016164101101199405
16. Deng K, Ye X, Yang Y, et al. Evaluation of efficacy and biocompatibility of a new absorbable synthetic substitute as a dural onlay graft in a large animal model. *Neurological Research*. 2016;38(9):799-808. doi:10.1080/01616412.2016.1214418
17. Lewis KM, Sweet J, Wilson ST, Rousselle S, Gulle H, Baumgartner B. Safety and efficacy of a novel, self-adhering dural substitute in a canine supratentorial durotomy model. *Clinical Neurosurgery*. 2018;82(3):397-406. doi:10.1093/neuros/nyx216
18. Arras M, Autenried P, Rettich A, Spaeni D, Rüllicke T. Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: Drugs, dosages, adverse effects, and anesthesia depth. *Comparative Medicine*. 2001;51(5):443-456.
19. Brandão RACS, Costa BS, Dellaretti MA, De Carvalho GTC, Faria MP, De Sousa AA. Efficacy and safety of a porcine collagen sponge for cranial neurosurgery: A prospective

case-control study. World Neurosurgery. 2013;79(3-4):544-550.
doi:10.1016/j.wneu.2011.08.015

ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ИНОЗИТОЛМОНОФОСФАТА ВНУТРИ КЛЕТКИ

Исаева М.О., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н.
Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Актуальность. Янтарная кислота (сукцинат) является одним из промежуточных метаболитов цикла трикарбоновых кислот, а также поставщиком электронов и протонов для II комплекса дыхательной цепи (сукцинатдегидрогеназы). Сукцинат может стимулировать родственный рецептор на плазматической мембране SUCNR1 (succinate receptor 1), который сопряжён с G-белками. Механизм передачи сигнала зависит от типа G-белка: Gi, ингибирует аденилатциклазу, которая катализирует образование цАМФ, Gq активирует фосфолипазу C и высвобождение ионов Ca²⁺ внутри клетки [1]. Ранее в нашем исследовании было показано, что янтарная кислота стимулирует миогенез клеточной линии C2C12 [2]. Несмотря на имеющиеся научные данные, точные механизмы воздействия янтарной кислоты на миогенез и участие в нем сукцинатных рецепторов не описаны.

Цель исследования изучить влияние янтарной кислоты на концентрацию инозитолмонофосфата внутри клетки.

Материалы и методы. Исследование проводилось *in vitro* на иммортализованной клеточной линии мышечных миобластов C2C12 предоставленной Институтом биологии гена (г. Москва). В пролиферирующих клетках использовали питательную среду, содержащую 10% эмбриональной бычьей сыворотки, и культивировали 7 дней. В качестве контроля использовали клетки, культивируемые на дифференцировочной среде, содержащей 2% лошадиной сыворотки на 1, 4, 7 день (ранний, средний, поздний этапы) [3]. Культивирование клеток с добавлением янтарной кислоты в концентрациях 10, 100, 1000 мкМ в течение 1, 4, 7 дней для определения внутриклеточной концентрации сукцината. Для определения концентрации инозитолмонофосфата клетки культивировали в дифференцировочной среде собственно с янтарной кислотой в концентрации 100 мкМ и в сочетании с Pertussis toxin в концентрации 100 нг/мл (ингибитором SUCNR1-G α i сигнального пути, PT) [4] 5, 15, 30 минут. Концентрации сукцината и инозитолмонофосфата в клеточном лизате анализировали с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием GraphPad Prism версии 8.1.2. Статистическую значимость различий при сравнении более чем двух групп оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим тестом Тьюки. Для сравнения двух групп использовали t-критерий Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В процессе миогенной дифференцировки содержание сукцината внутри клеток постепенно снижается, достигая минимальных значений к 7 дню. Внесение янтарной кислоты в концентрациях 10, 100 и 1000 мкМ в дифференцировочную среду в течение 1 и 4 дней дифференцировки приводило к снижению содержания янтарной кислоты внутри клетки по сравнению с группой клеток, культивируемых на дифференцировочной среде (без добавления янтарной кислоты). При этом достоверных различий между показателями клеток, которые инкубировались с разными концентрациями янтарной кислоты получено не было, что свидетельствует о том, что влияние янтарной кислоты на уровень сукцината не зависело от дозы. Стоит отметить, что концентрацию сукцината оценивали через 24 ч после внесения янтарной кислоты в питательную среду.

Для определения типа G-белка, связанного с SUCNR1, через который янтарная кислота оказывает стимулирующее действие на миогенез определяли концентрацию инозитолмонофосфата в клетках C2C12. В ходе исследования было показано, что добавление дифференцировочной питательной среды, содержащей янтарную кислоту, на первый день начала миогенной дифференцировки приводило к постепенному нарастанию уровня инозитолмонофосфата в клетках, уровень которого достигал максимального значения к 30 мин эксперимента. Добавление коклюшного токсина в дифференцировочную среду вместе с янтарной кислотой препятствовало нарастанию уровня инозитолмонофосфата. Его концентрация достоверно не отличалась от показателей клеток при добавлении дифференцировочной питательной среды без внесения янтарной кислоты.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что янтарная кислота принимает участие в процессе дифференцировки миобластов не как энергетический субстрат, а как сигнальная молекула. Повышение уровня инозитолмонофосфата при внесении янтарной кислоты указывает на то, что она стимулирует миогенную дифференцировку клеток линии C2C12, действуя через SUCNR1-G α i, а не через SUCNR1-G α q.

Список литературы.

1. Gilissen J., Jouret F., Pirotte B., & Hanson J. Insight into SUCNR1 (GPR91) structure and function. *Pharmacology & therapeutics*. 2016; 159: 56-65. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.008.
2. Исаева М.О., Абаленихина Ю.В., Гаджиева Ф.Т., Шулькин А.В., Якушева Е.Н. Изменение показателей миогенеза клеточной линии C2C12 при воздействии сукцината *in vitro* // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 92-99. – DOI 10.18499/2070-9277-2024-27-1-92-99.
3. Sin J., Andres A. M., Taylor D. J., Weston T., Hiraumi Y., Stotland A., Kim B. J., Huang C., Džran K.S., Gottlieb R. A. Mitophagy is required for mitochondrial biogenesis and myogenic differentiation of C2C12 myoblasts. *Autophagy*. 2016; 12(2): 369-380. doi: 10.1080/15548627.2015.1115172.
4. Sundström L., Greasley P. J., Engberg S., Wallander M., Ryberg, E. Succinate receptor GPR91, a G α (i) coupled receptor that increases intracellular calcium concentrations through PLC β . *FEBS letters*. 2013; 587(15): 2399-2404. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.067.

ТЕХНОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ

Бузин Д.Н., Федоров А.О., Родина Е.М., Ананьева П.Д., Шулькин А.В.

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Актуальность. В современном мире проблема лекарственных взаимодействий стоит особенно остро. Все чаще современная терапия большинства полипатогенетических заболеваний сводится к использованию медикаментозного лечения с помощью обширного спектра лекарственных препаратов, которые все чаще назначаются в составе комбинированной терапии. Это в свою очередь увеличивает вероятность развития межлекарственных взаимодействий, вследствие чего повышается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Межлекарственные взаимодействия принято делить на 2 типа: фармакокинетические и фармакодинамические. Одним из уровней, на котором возможна реализация фармакокинетических межлекарственных взаимодействий, является уровень белков-транспортеров, функциональную активность которых можно регулировать лекарственными препаратами. Одним из клинически значимых белков-транспортёров является полипептид, транспортирующий органические анионы, 1B1 (OATP1B1, англ.: organic anion transporting polypeptide 1B1), экспрессирующийся преимущественно в гепатоцитах и играющий важную роль в осуществлении инфлюкса эндо- и экзобиотиков в клетки, где происходит их дальнейшая биотрансформация. Транспортёр OATP1B1 обладает широкой субстратной специфичностью, в частности, отвечает за транспорт ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, сердечных гликозидов, многих антибактериальных и противовирусных лекарственных средств. Ингибирование активности OATP1B1 может приводить к накоплению его субстратов в крови, что в свою очередь может стать причиной нежелательных лекарственных реакций. Таким образом, изучение межлекарственных реакций на уровне OATP1B1 представляется важной и актуальной задачей современной фармакологии, так как позволит повысить безопасность проводимой фармакотерапии. Для выполнения подобных исследований первоначально проводятся эксперименты *in vitro*, как правило, на печеночных клеточных линиях, как первичных, так и иммортализованных. Однако в гепатоцитах экспрессировано множество инфлюксных и эффлюксных белков-транспортеров, которые могут повлиять на изучение влияния лекарственных веществ на функциональную активность OATP1B1, что является ограничением для проведения подобных экспериментов. Таким образом, оптимальной тест-системой в данном случае представляются рекомбинантные клеточные линии, селективно гиперэкспрессирующие целевой белок. Основой создания рекомбинантных клеточных линий является трансфекция. Существуют различные методы введения чужеродной ДНК в клетку. Физические методы включают электропорацию, микроинъекцию, генную пушку, сонопорацию – они являются наиболее простыми с концептуальной точки зрения, однако могут повреждать клеточные мембраны. Биологическая трансфекция обычно опосредуется вирусами, однако такой метод сопряжен с риском цитотоксичности и вирусной инфекции. Поэтому наиболее эффективным и безопасным для клеток является химический метод липофекции – введение генетического материала в клетку с помощью липосом.

На сегодняшний день подобные клеточные линии представлены в коллекциях клеточных культур зарубежных производителей, однако, закупка в настоящее время не представляется возможной. Кроме того, высокая стоимость самой клеточной линии и доставки делает исследование нерентабельным.

Цель исследования. Создание клеточной линии, селективно экспрессирующей белок-транспортер OATP1B1.

Материалы и методы. Исследование проводилось на клетках почки человеческого эмбриона (клеточная линия HEK293, англ.: Human embryonic kidney). Культивирование клеток проводилось в стандартных условиях при температуре 37°C и 5% содержании CO₂. Состав ростовой среды: DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, ПанЭко, Россия) с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки («Sigma-Aldrich», Германия), 2мМ L-глутамин (Sigma-Aldrich, Германия), 100 ЕД/мл и 100 мкг/мл пенициллина и стрептомицина («Sigma-Aldrich», Германия) соответственно.

Ген SLCO1B1 (англ.: Solute carrier organic anion transporter family member 1B1) был синтезирован, а затем клонирован в вектор pEGFP-N1 (англ.: Enhanced Green Fluorescent Protein), в результате чего была получена плаزمиды pEGFP-SLCO1B1. В одной рамке считывания с таргетным геном SLCO1B1 находится и ген зелёного флуоресцентного белка EGFP, поэтому появление флуоресценции в трансфицированных клетках должно указывать на экспрессию SLCO1B1.

Для внедрения плазмиды в клетки линии HEK293 была проведена процедура трансфекции методом липофекции с помощью реактива Lipofectamine™ 3000. Через 2 суток экспрессия EGFP оценивалась с помощью флуоресцентного микроскопа Olympus CX53. Для проведения селекции и отбора клонов с максимальным уровнем флуоресценции был использован антибиотик генетицин G-418 в концентрации 500 мкг/мл (в плазмиду встроены гены резистентности к генетицину сульфату). В результате селекции были получены клоны, стабильно экспрессирующие SLCO1B1. Экспрессия SLCO1B1 в созданной рекомбинантной линии клеток оценивалась методом qPCR-RT (англ.: Reverse-transcription quantitative polymerase chain reaction). Суммарную РНК выделяли с использованием набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию РНК в образцах определяли спектрофотометрически с помощью прибора NanoPhotometr NP80-Touch (Implen GmbH, Германия). В качестве референсного гена был выбран ген, кодирующий глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (GAPDH). Последовательности праймеров были подобраны с помощью программы DNASTAR Lasergene. Мембранная локализация OATP1B1 была подтверждена с помощью конфокальной микроскопии. Для этого 105 клеток линии HEK293-OATP1B1 высевали на 35-мм чашку со стеклянным дном, на следующие сутки изучали клетки с использованием микроскопа Nikon TE2000-U, оснащенного конфокальной сканирующей системой DCS-120 с детектором PMC-100 Becker&Hickl (Nikon, Германия). Метод вестерн-блот использовался для подтверждения синтеза белка OATP1B1 в созданной рекомбинантной линии клеток.

Активность OATP1B1 в трансфицированных клетках оценивали по проникновению в клетки субстрата белка-транспортера аторвастатина в конечной концентрации 1 мкМ. В качестве контроля использовали интактные клетки HEK293. Для подавления функциональной активности OATP1B1 был использован классический ингибитор транспортера – рифампицин в концентрации 100 мкМ. Концентрацию аторвастатина в лизатах клеток определяли методом ВЭЖХ-МС/МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием). Анализ был выполнен на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Ultimate 3000» (ThermoFisher, США) с tandemным масс-селективным детектором TSQ Fortis (ThermoFisher, США), градиентным насосом, дегазатором и автосемплером.

Результаты. Произведена процедура трансфекции методом липофекции клеточной линии HEK293 плазмидой pEGFP-N1-SLCO1B1. Успешность трансфекции

подтвердили путем оценки экспрессии GFP с помощью флуоресцентного микроскопа (около 70% клеток экспрессировали EGFP). Произведена селекция для получения клонов HEK293-OATP1B1, устойчиво экспрессирующих OATP1B1, с использованием антибиотика G-418. Таким образом, была получена стабильная клеточная линия HEK293-OATP1B1, с входящим в ее состав химерным геном SLCO1B1- pEGFP. При помощи ПЦР в реальном времени была доказана экспрессия мРНК SLCO1B1, которая значительно превышала соответствующий показатель в нетрансфицированных клетках HEK293. Также методом вестерн-блоттинга был подтвержден синтез OATP1B1, экспрессирующегося в виде слитого белкового комплекса, в состав которого, помимо таргетного белка, входит зеленый флуоресцентный белок EGFP, расположенный на С-конце. Наличие флуорисцирующей метки (EGFP) позволило подтвердить мембранную локализацию белка OATP1B1, используя метод конфокальной микроскопии. Для подтверждения активности транспортера оценивали проникновение в трансфицированные клетки классического субстрата белка-транспортера аторвастатина, концентрацию которого в лизате клеток анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Концентрация аторвастатина в образцах лизатов клеток HEK293-OATP1B1 значительно превышала соответствующий показатель для нативных клеток, а инфлюкс субстрата подавлялся ингибитором OATP1B1 рифампицином до уровня интактных HEK293. Клетки сохраняли свою активность как минимум на протяжении 10 пассажей, при контроле контаминации микоплазма не обнаружена. Данные, полученные в ходе этой работы, свидетельствуют, что клеточная линия HEK293-OATP1B1, полностью стабильна и функционально активна.

Выводы. Была создана первая в России рекомбинантная линия клеток HEK293-OATP1B1, селективно экспрессирующая полипептид, транспортирующий органические анионы, 1B1, а также доказана функциональная активность OATP1B1 в полученной клеточной линии.

Список литературы.

1. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора / М.В. Журавлева, Б.К. Романов, Г.И. Городецкая [и др.]. – Текст: непосредственный // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7, №3. – С. 109–119.
2. Методические рекомендации по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. – Текст: непосредственный – М.: Гриф и К. – 2014.
3. Смирнов, Л.П. 1. Транспортеры органических анионов (ОАТ). Молекулярное разнообразие, структура, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков у животных (обзор) / Л.П. Смирнов, И.В. Суховская, Е.В. Борвинская. – Текст: непосредственный // Труды КарНЦ РАН. – 2017. – Т. 1. – С. 28–42.
4. Транова, Ю. Разработка методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам белка-транспортера BCRP in vitro: дис. ... канд. биол. наук: 3.3.6 / Транова Юлия. – Рязань, 2023.
5. 2020 FDA Drug-drug Interaction Guidance: A Comparison Analysis and Action Plan by Pharmaceutical Industrial Scientists / S. Sudsakorn, P. Bahadduri, J. Fretland [et al.]. – Text: visual // Curr Drug Metab. – 2020. – Vol. 21, N 6. – P. 403–426.
6. A Guide to Transient Expression of Membrane Proteins in HEK-293 Cells for Functional Characterization / A. Ooi, A. Wong, L. Esau [et al.]. – Text: visual // Front Physiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 300–314.

7. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane / J. König, Y. Cui, A.T. Nies [et al.]. – Text: visual // *Am J Physiol.* – 2000. – Vol. 278. G156–G16.

8. Amino-terminal region of human organic anion transporting polypeptide 1B1 dictates transporter stability and substrate interaction / X. Wang, J. Chen, S. Xu [et al.]. – Text: visual // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2019. – Vol. 378. – P. 114642.

9. The role of OATP1B1 and BCRP in pharmacokinetics and DDI of novel statins / W. J. Hua, W. X. Hua, H. J. Fang [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular therapeutics.* – 2012. – Vol. 30, N 5. – P. e234–e241.

САМЫЕ ПОПУЛЯРНЫЕ И ДЕЙСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Гомлякова А.А

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность: В настоящее время очень сильно прогрессирует применение нейросети, нанотехнологий в различных сферах жизни. К счастью, медицина не осталась без внимания, в нее внедряют более «тонкие» методы исследования, которые позволяют более детально рассмотреть объект, его структуры. Более того, применение клеточных структур получало и продолжает получать большое признание в лечении заболеваний, которые раньше не имели действенных методов терапии. Также над клетками активно проводят эксперименты при производстве лекарств, проверка действия которых всегда осуществляется. Вообще клеточные технологии – это методы, основанные на работе с клетками вне организма, что позволяет глубже изучать клеточные взаимодействия и молекулярные механизмы. Один из главных аспектов рассмотрения этой темы, которая имеет колоссальное значение в настоящий период жизни – это, конечно же, исследование применения стволовых клеток в регенеративной медицине. Современные технологии позволяют восстанавливать поврежденные ткани и органы, открывая «новые горизонты» в лечении травм и заболеваний, которые считались неизлечимыми, в восстановлении полностью утраченных клеток или их функций. Также в исследовании рассматриваются возможности генной терапии, где клеточные технологии используются для исправления генетических ошибок. В рамках проекта будут выделены более узкие направления применения клеточных технологий и их влияние на биологическую науку. Общеизвестный факт, что в открытиях принимает участие далеко не один человек, но, сказав честно, впервые вижу, что к развитию клеточных технологий причастно порядка десятка ученых, среди которых Роберт Гук, Александр Максимов, Леонард Хейфлик и другие, которые, делая свои гипотезы, совершая свои открытия, находились около одного объекта исследования – клетка.

Цель исследования: Собрать и проанализировать информацию из научных источников о клинической результативности клеточных технологий в области регенеративной медицины, изучить самые действенные методы клеточных технологий, понять, почему всё-таки клеточная технология становится все более популярной при выборе врачами проводимых методов исследования.

Материалы и методы: К счастью, развитие медицины не стоит на месте, по всему миру известны разные методы клеточных технологий, их существует внушительное количество. Они доказывают свою эффективность изо дня в день. Исследованиям подвергаются весьма разные виды клеточных структур: иммунные, стволовые клетки и органоиды. Иммунные клетки представляют собой клетки, защищающие организм от микроорганизмов, распространяющих болезни и инфекции. К ним относятся гранулоциты (базофилы, нейтрофилы, эозинофилы) и агранулоциты (моноциты и лимфоциты). Стволовые клетки – клетки неспециализированные, могут дифференцироваться в разные виды. В основном этот вид клеток разделяют на три основные группы, исходя от их источника получения: фетальные, эмбриональные стволовые клетки и стволовые клетки взрослого организма, подразделяющиеся на тканеспецифичные прогениторные клетки (малодифференцированные), кроветворные и стромальные стволовые клетки. Наряду с трансплантацией экзогенных стволовых клеток из различных тканей, выращенных *in vitro*, была продемонстрирована возможность использования стволовых клеток путем стимуляции эндогенных стволовых клеток. В ходе многочисленных экспериментальных трансплантаций было показано, что успех или провал применения клеточных технологий

для восстановления функционально полноценной ткани зависит от морфологических функциональных характеристик трансплантированных стволовых клеток.

Ну и наконец, органоиды – трёхмерные модели органов, выращенные из вышеупомянутых (стволовых) клеток. За их основу взяты индуцированные плюрипотентные (имеют не один путь развития) стволовые клетки, которые ранее были получены путем генетического перепрограммирования. На мой взгляд, самыми полезными при постановке экспериментов в медицине являются три метода: макрорадиография и гистохимические/иммуоцитохимические методы и рентгеноструктурный анализ. Метод макрорадиографии основан на распределении в тканях и клетках организма

введенных радиоизотопов, которые, в свою очередь, позволяют изучить обмен веществ детализированно. Вторым путем изучения являются гистохимические/иммуоцитохимические методы, которые дают возможность со всех возможных «ракурсов», качества и количества, изучить биологические особенности клеток, восприимчивость их к препаратам, действию антропогенных факторов, способности к инвазии. Также после изучения и проверки клеток, врачи проводят клинические исследования на людях и животных. В этом нет ничего опасного, это делается лишь для проверки безопасности препарата, содержащего ранее исследованные клетки. Ну и завершит мое повествование о методах клеточных технологий рентгеноструктурный анализ. Он имеет колоссальное применение в медицине. Рентгеноструктурный анализ позволяет всесторонне изучить полученные образцы, и при правильном разборе результатов анализа выявить причину развития того или иного явления и найти способ устранения «неправильного». Кроме всего сказанного, считаю, что не стоит упускать из виду тканевую инженерию, которая способна к созданию искусственных органов и тканей: использование биоматериалов и клеток для создания функциональных заменителей органов. Широкое распространение по применению в трансплантологии и лечение травм.

Результаты: Одним из ярких примеров использования макрорадиографии в медицине является доказательства о наличии или отсутствии признаков адсорбции изотопа P32, которые могут свидетельствовать о злокачественных новообразованиях в органах ЖКТ. Что же касается гистохимического/иммуоцитохимического методов, то они благодаря действию гистонового белка uH2AX, выступающего главным маркером поврежденных ДНК, обеспечивают выявление в клетках антигенов. Помимо этих двух методов больше всего меня впечатлил рентгеноструктурный анализ, который применяется в диагностике не только клеток, нуклеиновых кислот, молекул белков, но и минералов, сплавов. Также учеными изучена подготовка к адоптивной иммунотерапии. Процедура получения активированных клеток иммунной системы включает в себя следующие этапы:

1. У больного/донора забирается венозная периферическая кровь;
2. Из периферической крови в стерильных условиях собирают выделившиеся моноклеарные клетки;
3. С учетом количества этих клеток они помещаются в полную питательную среду с добавлением IL-2 и IL-15 и инкубируются в термостате около двух недель;
4. Ежедневно осуществляется контроль эффективности роста и активации иммунных клеток в суспензионной культуре, проводится оценка морфологии клеточных культур.
5. Оценивается жизнеспособность и функциональная активность клеток;

6. Каждые 72 часа культивирования часть суспензионных цитокин-активированных иммунных клеток в количестве от 2 до 10 млн собирается и вводится пациенту паравerteбрально внутрикожно в 2-4 точки;

7. Введение клеток стандартно осуществляется на 3, 5, 7, 9 и 11 дни, далее лечение продолжается по индивидуальной схеме без длительных перерывов;

8. При необходимости часть активированных клеток помещается на хранение в жидкий азот.

Выводы: Подводя итоги вышеупомянутому, можно сделать вывод, что в медицине много методов клеточных технологий не только существует, но и имеет широкое применение благодаря своему результату. Их главная задача – диагностика клетки на мельчайших уровнях ее организации. Свойства, функции, процесс образования и взаимодействия клеток очень важны для клеточной технологии, так как выше перечисленное является отдельной составляющей клетки, из множества которых состоят все существа. Клеточная медицина является ее ближайшим будущим и главенствующей частью медицины, которая позволит намного быстрее находить дефекты клеток, разрабатывать средства, устраняющие их и предотвращающие их последующее появление или видоизменение, так как эта область очень быстро развивается, имеет много ученых и разработчиков, которые каждый стараются открыть что-то новое, подтвердить экспериментально гипотезы, которые ранее не были доказаны. Новые технологии, методики исследования открывают широкий спектр возможностей для диагностики, лечения и профилактики заболеваний. средства, устраняющие их и предотвращающие их последующее появление или видоизменение. , так как эта область очень быстро развивается, имеет много ученых и разработчиков, которые каждый стараются открыть что-то новое, подтвердить экспериментально гипотезы, которые ранее не были доказаны. Новые технологии, методики исследования открывают широкий спектр возможностей для диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

Список литературы.

- 1) Черкасова Е.И., Брилкина А.А. РАБОТА С КУЛЬТУРАМИ КЛЕТОК / Учебно-методическое пособие. – Нижний Новгород: Издательство Нижегородского университета, 2015. – 57 с.
- 2) Биология стволовых клеток и клеточные технологии» (2009) в двух томах под редакцией Пальцева М.А
- 3) <https://new-nmicr-ru.turbopages.org/new.nmicr.ru/s/pacientam/metody-diagnostiki-i-lechenija/adoptivnaja-immunoterapija/>
- 3) Пальцев М.А Биология стволовых клеток и клеточные технологии/ т.2, - 2009

КЛЕТочНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ВОКРУГ ТЕТРАФТОРЭТИЛЕНОВОГО ИМПЛАНТАТА, ХИРУРГИЧЕСКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО УСТАНОВЛЕННОГО В СФИНКТЕРНЫЙ АППАРАТ ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНОГО ТРАКТА У КРЫС

Созыкин А.А.

Российский государственный социальный университет, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Полимеры различных видов, еще с середины прошлого века, достаточно широко применяется почти во всех отраслях деятельности человека, в том числе и медицине. За последние десятилетие совместными усилиями биоинженеров и биофизиков, биохимиков и врачей различных специальностей создано большое разнообразие как искусственных, так и биополимерных материалов, успешно применяемых в реконструктивной хирургии, травматологии, стоматологии, и др. Структура полимерных материалов постоянно совершенствуются, приближаясь к требованиям, позволяющим им оптимально соответствовать характерным свойствам тканей для коррекции или замены органов человеческого организма. Одно из ряда базовых требований, применяемых к полимерам, это длительное сохранение основных физико-механических свойств при разрушительном действии токсичных и ферментативных систем живого организма. Однако, исследования структуры тканей, окружающей имплант, приспособительные реакции в ответ на внедрение полимеров различных классов в эксперименте проводятся зачастую недостаточно объективно и не комплексно. Актуальность нашего экспериментального исследования обусловлена поиском и применением материалов, являющихся, по сути, искусственно созданными, но «биосовместимыми» с тканями организма птиц и млекопитающих. Однако, реактивность гладкой мышечной ткани, в ответ на внедрение и длительное внутритканевое присутствие в ней полимеров, изучена недостаточно.

Целью экспериментального исследования было выявление адаптивных морфологических ультраструктурных особенностей в клетках мышечной и соединительной ткани сфинктеров пилорического отдела желудка, нижнего пищеводного и анального у крыс после хирургически внедренного в него полимера – политетрафторэтилена.

Материал и методы.

У 15 годовалых крыс, вокруг имплантата из тетрафторэтилена, на глубину в 1 мм, на 3, 5, 30, 90-е сутки эксперимента (по 5 особей на срок, и 5 особей в контрольной группе) исследовалась приспособительная ультраструктурная реорганизация в клетках соединительной и гладкой мышечной ткани. Для оценки полученного биологического материала применялись методы: классической гистологии, прицельной просвечивающей электронной микроскопии, иммуногистохимии, морфометрии.

Результаты.

Полученные результаты убеждают, что клеточные посттравматические изменения, вблизи имплантата из политетрафторэтилена, протекают в пределах асептического воспаления. Отмечены кооперация клеток лейкоцитарного ряда, тканевых базофилов, фибробластов, а также пролиферативная и синтетическая активность фибробластов. Установлено, что в гладких миоцитах около имплантата, переживших травму и сохранивших межклеточные взаимодействия компартменты цитоплазмы, занятые сократительным аппаратом, замещаются элементами синтетического. К крайним срокам наблюдения - 90-е сутки, вблизи наружного слоя капсулы, окружающей имплант обнаруживался «сократительно-синтетический» фенотип лейомиоцитов, составивший, в среднем, 18-19% от всей гладкомышечной популяции циркулярного слоя мускульного отдела желудка.

Обсуждение результатов. Лейомиоциты, не утратившие интеграционные взаимодействия и не задетые хирургическим повреждением, имеют внутриклеточные признаки активации, связанные с восстановлением элементов сократительного аппарата: крупное ядро до $9,7 \pm 0,5\%$. расширенные цистерны ЭПС до $2,4 \pm 0,5\%$, большой объём, занимаемый митохондриями $3,8 \pm 0,7\%$ и меньший, чем в контроле, объём сократительных элементов - $61,4 \pm 0,9\%$.

С 30-х по 90-е сутки возле наружного слоя коллагеновых фибрилл сформировавшейся капсулы располагаются группы гладких миоцитов, интегрированных базальной мембраной, а в участках свободных от неё, межклеточными контактами десмосомального и щелевидного типов. Среди них $18-19 \pm 0,4\%$ имеют отличные от контрольных объёмы ядра $8,2 \pm 0,5\%$; внутриклеточные объёмы органелл общего: эндоплазматической сети $1,9 \pm 0,3$; митохондрий $2,9 \pm 0,3\%$; и специального назначения: сократительных структур (миофиламентов и плотных телец) $74 \pm 0,7\%$.

К 30-м суткам эксперимента политетрафторэтилен во всех экспериментальных группах крыс уже полностью окружен капсулой – «футляром» толщиной 0,1 мм., состоящим из неоформленной плотной волокнистой соединительной ткани, представленной пластинами плотно прилежащих друг к другу разно ориентированных коллагеновых фибрилл. Кровеносные сосуды и нервные окончания в ней отсутствуют. В непосредственной близости от соединительнотканного футляра, окружающего имплантат, в основном обнаруживаются фиброциты и, реорганизованные в «сократительно-синтетический» фенотип, группы контактирующих между собой лейомиоцитов. К 90-м суткам после «установки» импланта в близлежащих к капсуле гладких миоцитах до $19\% \pm 0,4$ их, имеют увеличенное ядерно-цитоплазматическое отношение $0,8-1,2 \pm 0,5$. В их цитоплазме, статистически достоверно, по сравнению с контролем, увеличены относительные объёмы ядра до $7,1 \pm 0,4$; элементов гранулярной эндоплазматической сети до $1,2 \pm 0,3$; митохондрий до $3,1 \pm 0,3$. Объёмы, занимаемые элементами сократительного аппарата, снижены до $76 \pm 0,4$.

Выводы. Проведенное нами исследование позволяет утверждать, что полимер, имплантированный в различные отделы желудочно-кишечного тракта крыс, в 100% случаях, изолируется волокнистым коллагеновым каркасом. [1,2,3] Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (studylib.ru); Высокоэластичные биокompозитные покрытия на основе сополимера тетрафторэтилена с винилиденфторидом, наполненного гидроксиапатитом (tpu.ru). МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ КРАНИОПЛАСТИКИ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ - Современные проблемы науки и образования (сетевое издание) (science-education.ru). Адаптивные морфологические перестройки в лейомиоцитах вокруг соединительнотканной капсулы наблюдаются на протяжении всего срока эксперимента, а ультраструктура $18-19\%$ из них претерпевает фенотипическую трансформацию, закрепляющуюся, возможно, на весь оставшийся срок жизни особей. Таким образом, лейомиоциты гладкой мышечной ткани крыс вокруг капсулы, окружающей политетрафторэтилен, имплантированный в циркулярный слой мускульного отдела желудка млекопитающих (аналог пилорического сфинктера млекопитающих), к 90-м суткам эксперимента, судя по преобладающим элементам ультраструктуры, продолжают выполнять сократительную функциональную нагрузку. По нашему мнению, сохранение здесь $18-19 \pm 0,4\%$ лейомиоцитов «сократительно-синтетического» фенотипа обнаруженных также при регенерации и развитии гладкой мышечной ткани в дыхательной и выделительной системах, позволяет предположить их участие, наряду с контрактильной функцией, еще и обновлении межклеточного вещества вокруг импланта.

Ключевые слова: полимер, сфинктер, регенерация, гладкие миоциты.

Список литературы.

1. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (studylib.ru);
2. Высокоэластичные биокompозитные покрытия на основе сополимера тетрафторэтилена с винилиденфторидом, наполненного гидроксиапатитом (tpu.ru).
3. Морфологическая характеристика реакций мягких тканей при имплантации титановых имплантатов для краниопластики. экспериментальное исследование - Современные проблемы науки и образования (сетевое издание) (science-education.ru).

ОСОБЕННОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК НАСЕКОМЫХ

Шпирная И.А. Богданов О.В. Шарафутдинова Л.А.

Уфимский университет науки технологий, Уфа, Российская Федерация

Культуры клеток насекомых широко используются в биотехнологии, биологии и медицине. Из тканей насекомых получено большое количество клеточных линий, число их ежегодно увеличивается. В настоящее время производством клеточных культур беспозвоночных занимаются международные, российские компании и научные организации. В сфере их интересов - разработка технологий, культивирование и коммерциализация клеточных линий насекомых для биотехнологических исследований, фармацевтики и сельского хозяйства.

В ранних экспериментах с клетками насекомых (работы Глейзера и Чепмена в 1912, Голдшмидта, 1915;) в качестве питательной среды для культивирования использовали солевой раствор или гемолимфу, но эти культуры обычно сохранялись не более нескольких дней. Почти 50 лет спустя Т. Грейс (1962) успешно получил культуры клеток насекомых, которые он поддерживал в лаборатории в течение длительного времени [1]. Согласно сообщениям, к 1999 году было разработано и поддерживается в рабочем состоянии более 500 непрерывных линий клеток насекомых из более чем 100 видов насекомых [2].

С развитием методов молекулярной биологии культуры клеток насекомых стали востребованными для производства рекомбинантных белков и вирусных векторов экспрессии для непрерывной продукции чужеродных белков, включая мембрано-целые рецепторы, в клетках дрозофилы и чешуекрылых насекомых. Клетки комаров также использовались для исследований по борьбе с трансмиссивными заболеваниями [3].

Клеточные линии насекомых выделяются из различных тканей и органов (например, жирового тела, эмбриональных тканей, яичников, имагинальных дисков, яичек, спинных сосудов и т.д.) на разных стадиях развития насекомых. Наибольшее количество клеточных линий насекомых было получено из эмбриональных тканей и яичников [4].

Одним из основных преимуществ культуры клеток насекомых является их бесконечная возможность размножения, в отличие от культур клеток млекопитающих.

Культуры клеток насекомых характеризуются высокой адаптивностью к различным условиям среды, что позволяет использовать их в широком диапазоне температур и значений pH среды. Способны к росту в суспензионных культурах с высокой плотностью, что увеличивает выход целевых продуктов. Не требуется дополнительный CO₂ [5].

Накопление молочной кислоты в результате клеточного метаболизма является проблематичным в клеточных культурах млекопитающих, поскольку связанное с этим падение pH снижает пролиферацию. Метаболические пути насекомых уменьшают данную проблему, обходя выработку лактата из глюкозы [6]. В некоторых случаях глюкозу заменяют галактозой, чтобы уменьшить содержание молочной кислоты в культурах. Это позволяет поддерживать высокие темпы пролиферации, которые благоприятны для массового производства клеток.

Общее потребление глюкозы в клетках насекомых ниже, чем в клетках млекопитающих. Клеточные линии насекомых обычно поддерживаются при температуре 26-28°C [4]. Что указывает на потенциальную экономию средств при культивировании.

В настоящее время широко используются клеточные линии следующих видов насекомых: *Bombyx mori*; *Drosophila melanogaster*; *Aedes albopictus*; *Trichoplusia ni*; *Culex quinquefasciatus*; *Heliothis virescens*; *Spodoptera frugiperda*; *Apis mellifera* и др.

Существующие стабильные клеточные линии насекомых - Sf9 и Sf21 (клетки яичников куколок хлопковой совки), High Five (клетки яичников куколок капустной совки) и BmN (клетки яичников тутового шелкопряда), обладают уникальными характеристиками, делающими их пригодными для различных биотехнологических исследований. Их высокая продуктивность, стабильность в культуре и способность к посттрансляционным модификациям белков обеспечивают широкий потенциал для экспрессии рекомбинантных белков. Например, клетки линии Sf9 из яичников хлопковой совки (*Spodoptera frugiperda*) способны экспрессировать рекомбинантные белки с использованием системы Baculovirus Expression Vector System (BEVS), что делает их идеальными для производства различных белков, кроме того они стабильны в культуре, адаптированы к росту в суспензионных культурах, что упрощает масштабирование процессов [7].

Для культивирования клеток насекомых разработаны различные питательные среды, среди которых наиболее часто используются среда Грейса для насекомых (Grace's Insect Medium), Sf-900 II SFM и Ex-Cell 420. Каждая из этих сред имеет свой уникальный состав и особенности, которые необходимо учитывать при выборе среды для конкретной клеточной линии или цели эксперимента.

Среда Грейса является одной из первых и наиболее широко используемых сред для культивирования клеток насекомых. Она была разработана в 1962 году для культивирования клеток шелкопряда (*Bombyx mori*). Используется для культивирования различных типов клеток насекомых, включая клетки *Spodoptera frugiperda* (Sf9), *Trichoplusia ni* (High Five) и других. Обеспечивает стабильный рост и высокую продуктивность клеток, что делает ее универсальным выбором для многих биотехнологических задач [8].

Среда Sf-900 II SFM (бессывороточная) разработана для культивирования клеток *Spodoptera frugiperda* (Sf9 и Sf21) в условиях, не требующих добавления сыворотки. Это позволяет избежать вариабельности, связанной с использованием сыворотки, и уменьшить риск контаминации. Широко используется в производстве рекомбинантных белков и вирусных векторов благодаря своей способности поддерживать высокий уровень экспрессии генов и рост клеток в отсутствие сыворотки.

Ex-Cell 420 является специализированной средой для культивирования клеток насекомых, разработанной для обеспечения максимальной производительности и роста клеток. Ex-Cell 420 широко используется для культивирования клеток *Trichoplusia ni* (High Five) и других клеточных линий насекомых, особенно в случаях, когда требуется высокая производительность и стабильность культуры.

При выборе питательной среды для культивирования клеток насекомых необходимо учитывать специфические требования клеточной линии и цели эксперимента. Например, для производства рекомбинантных белков часто предпочтительны среды, не содержащие сыворотку. В то же время, для поддержания долгосрочных культур и исследования фундаментальных аспектов биологии клеток насекомых могут быть предпочтительны более универсальные среды, такие как среда Грейса или Ex-Cell 420 [9,10].

Важным преимуществом клеток насекомых по сравнению с клетками млекопитающих является простота адаптации к среде, не содержащей сыворотки. Использование сыворотки животного происхождения в питательных средах проблематично из-за высокой стоимости, вариабельности партий и этических вопросов, связанных с благополучием животных.

С появлением новых технологий модификации генома, таких как CRISPR, интерес к культуре клеток насекомых получил новый импульс, что расширило их практическое применение в биотехнологии, медицине и других областях [11, 12].

В настоящее время клетки насекомых используются для производства вакцин против гриппа и COVID-19. Эти клетки также широко применяются в фармацевтических исследованиях для разработки и производства новых терапевтических препаратов и диагностических средств [13-14].

Список литературы.

1. Grace, T.D. (1962). The development of a cytoplasmic polyhedrosis in insect cells grown in vitro. *Virology* 18: 33–42.
2. Lynn, D.E. (1999). Development of insect cell lines: Virus susceptibility and applicability to prawn cell culture. *Methods Cell Sci.* 21: 173–181.
3. McCarroll L, King LA. (1997). Stable insect cell cultures for recombinant protein production. *Curr Opin Biotechnol.* 8(5):590-4.
4. Arunkarthick, S., Asokan, R., Aravintharaj, R., Niveditha, M., & Kumar, N. K. K. (2017). A Review of Insect Cell Culture: Establishment, Maintenance and Applications in Entomological Research. *Journal of Entomological Science*, 52(3), 261–273.
5. Irons, S. L., Chambers, A. C., Lissina, O., King, L. A., and Possee, R. D. (2018). Protein production using the baculovirus expression system. *Curr. Protoc. Protein Sci.* 91, 5.5.1–5.5.22.
6. Neermann, J., and Wagner, R. (1996). Comparative analysis of glucose and glutamine metabolism in transformed mammalian cell lines, insect and primary liver cells. *J. Cell. Physiol.* 166, 152–169.
7. Hong M, Li T, Xue W, Zhang S, Cui L, Wang H, Zhang Y, Zhou L, Gu Y, Xia N and Li S (2022) Genetic engineering of baculovirus-insect cell system to improve protein production. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 10:994743.
8. Battu, J.R., Somala, K., Gummudala, Y. et al. (2023) Insect cell culture vis-à-vis insect pest control. *Egypt J Biol Pest Control* 33, 80.
9. Schlaeger EJ (1996) Medium design for insect cell culture. *Cytotechnology* 20(1):57–70
10. Weiss SA, Whitford WG, Godwin GP, Reid S (1992) Media design: optimizing of recombinant proteins in serum free culture. In: Workshop on baculovirus and recombinant protein production processes. pp 306–315
11. Dong, Z., Qin, Q., Hu, Z., Chen, P., Huang, L., Zhang, X., et al. (2019). Construction of a one-vector multiplex CRISPR/Cas9 editing system to inhibit nucleopolyhedrovirus replication in silkworms. *Virol. Sin.* 34, 444–453.
12. Rubio, N. R., Fish, K. D., Trimmer, B. A., & Kaplan, D. L. (2019). Possibilities for Engineered Insect Tissue as a Food Source. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 3.
13. Ebihara, T., Masuda, A., Takahashi, D., Hino, M., Mon, H., Kakino, K., et al. (2021). Production of scFv, fab, and IgG of CR3022 antibodies against SARS-CoV-2 using silkworm-baculovirus expression system. *Mol. Biotechnol.* 63, 1223–1234.
14. Azali, M.A., Mohamed, S., Harun, A. et al. Application of Baculovirus Expression Vector system (BEV) for COVID-19 diagnostics and therapeutics: a review. *J Genet Eng Biotechnol* 20, 98.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИНВАЗИВНОГО РОСТА ОПУХОЛИ: ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ИНВАЗИИ К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРОГНОЗУ

*Лозина М.В., Мнихович М.В., Сидорова О.А.,
Ширипенко И.А., Малыгин Б.В., Ахсанова П.А.*

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

Актуальность. В современной клинической онкологии в качестве центрального принципа избран персонализированный подход, что диктует необходимость особого внимания к оценке прогностически значимых факторов. Одним из способов формирования прогноза заболевания является метод морфологической идентификации опухоли, ее классификация и рубрификация клинического состояния. Важным компонентом в формировании прогноза в этом случае является оценка инвазии опухоли (пери/интраваскулярная, пери/интраневральная). Зачастую, особенно на скудном гистологическом материале, оценка этих процессов бывает затруднена, в то время как детекция таких состояний может стать ключевой в оценке течения заболевания и формировании прогноза. Так, например, периневральная инвазия определяется как ситуация проникновения опухолевых клеток в окружение нерва по его периферии не менее чем на 33% [1]. Периневральная инвазия считается достаточно частым осложнением, что особенно характерно для некоторых видов злокачественных новообразований, таких как протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (70-100%), рак желудка (6,8-75,6%), злокачественная опухоль желчевыводящих путей (56-88%), рак простаты (12,4-83,6%), колоректальный рак (15,7-38,9%), рак шейки матки (8,6-31,3%) [2]. При этом, как правило, для злокачественных опухолей периневральная инвазия является показателем неблагоприятного прогноза, высокой вероятности рецидива опухоли и высокой летальности. Для более точной визуальной оценки не массивной периневральной инвазии в некоторых случаях целесообразно прибегать к иммуногистохимической (ИГХ) окраске с антителами к молекулярным маркерам нервных структур и/или опухолевых клеток. Те же утверждения справедливы и при оценке периваскулярной и интраваскулярной инвазии опухоли [3]. Зачастую, сложившаяся клиническая ситуация в случае с высоко агрессивной опухолью требует комплексной оценки гистогенетических компартментов, возможно подвергшихся опухолевой инвазии. Таким образом, сочетанное применение двух ИГХ-маркеров могло бы упростить процесс детекции периневральной (интраневральной) и периваскулярной (интраваскулярной) инвазии, а также уточнить некоторые детали в контексте оценки прогностической значимости выявленных морфологических коррелятов. С другой стороны, в настоящее время основным источником для исследований инвазии опухоли является хирургический послеоперационный или же биопсийный материал, а также образцы взятые при аутопсийном исследовании от пациентов со злокачественными новообразованиями. Такой подход не способен удовлетворить потребности фундаментальных исследований в данной области онкологии.

Цель исследования. Разработать и апробировать способ моделирования периневральной инвазии опухолей по ходу крупных нервов у крыс. Выработать легко воспроизводимую модель для последующего проведения испытаний способов диагностики, профилактирования, лечения и прогнозирования онкологических заболеваний. Оценить диагностический и прогностический потенциал предложенной модели.

Материалы и методы. В качестве экспериментальной группы были взяты 14 взрослых самцов крыс линии Wistar. В качестве канцерогена применялся 0,2% масляный

раствор DMBA (9,10-диметил-1,2-бензантрацен), одна инъекционная доза равнялась 0,5 мл, кратность введения составляла 1 раз в неделю в течение полутора месяцев. В качестве области для введения раствора определялась зона проекции большеберцового нерва. После окончания периода введения канцерогена принималась выжидательная тактика, составлявшая примерно 6-8 недель. После чего лабораторные животные выводились из эксперимента методом летального наркоза. Материал макроскопически определяемого новообразования забирался путем эксцизионной биопсии. Эксцизия производилась таким образом, что анатомические связи области большеберцового нерва не нарушались, что позволило сохранить исходную гистотопографию практически интактной. Далее материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, после чего производили стандартные манипуляции для приготовления гистологического препарата. Гистологический материал окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. Нами был получен результат в виде легко воспроизводимой модели периневральной инвазии. Методика инъекции канцерогена первого класса в область прохождения крупного нервного ствола позволяет моделировать распространение клеток злокачественных опухолей по периферическим нервным волокнам. Были получены серии гистологических препаратов, рутинно окрашенные гематоксилином и эозином. В рамках модели была произведена индукция роста опухоли, был непосредственно выявлен процесс периневральной инвазии с участками интраканикулярного и периканикулярного включения опухолевых клеток в нервный ствол. Конечный результат апробации экспериментальной модели состоит в разработке методики моделирования периневральной инвазии опухолей у крыс линии Wistar в эксперименте.

Выводы. Полученная модель периневральной инвазии опухоли имеет значительные перспективы в области дальнейшей экстраполяции экспериментальных данных на клинические исследования. Так, разработанный коллективом авторов метод оценки интраваскулярной инвазии (иммуногистохимическое исследование с антителами к CD31 и антителами AE1/AE3 к панцитокератину) может быть представлен в качестве примера в контексте оценки инвазионного процесса [3]. Сочетанное применение опухолевых и невралных маркеров может показать периневральную инвазию в тех случаях, где простой световой микроскопии недостаточно. Подробное патоморфологическое описание опухолевых процессов позволит вывести персонализированную медицину на новый уровень.

Список литературы.

1. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115:3379–3391.
2. Shu-Hai Chen, Bing-Yuan Zhang, Bin Zhou, Cheng-Zheng Zhu, Le-Qi Sun, Yu-Jie Feng. Perineural invasion of cancer: a complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche. *Am J Cancer Res*. 2019; 9(1): 1—21.
3. Патент № 2814748 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, G01N 33/574, A61B 5/00. Способ прогнозирования риска прогрессирования роста опухоли при раке молочной железы : № 2023118557 : заявл. 13.07.2023 : опубл. 04.03.2024 / М. В. Мнихович, Т. В. Безуглова, А. В. Романов [и др.].

ЭКСПЕРИМЕНТ В ОНКОЛОГИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДИНАМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В МОДЕЛЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

***Ширипенко И.А., Мнихович М.В., Громов П.О., Лозина М.В.,
Сидорова О.А., Ахсанова П.А.***

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

Актуальность. Успехи современной высокоселективной терапии, в полной мере соответствующей принципам персонализированной медицины, во многом стали возможны благодаря широкому инструментарию и высокому методологическому уровню доклинических этапов исследования потенциально перспективных терапевтических субстанций и мишеней для их воздействия. Однако в современных условиях до сих пор не решены многие вопросы ланималогического моделирования в области экспериментальной онкологии. На сегодняшний день широко известны два основных способа моделирования канцерогенеза: метод трансплантации опухолевых клеток и метод искусственной индукции проканцерогенных процессов [1, 2]. Оба подхода дополняют друг друга, однако имеют и свои недостатки. С одной стороны, трансплантация опухолевых клеток с известным молекулярно-генетическим фенотипом, который определяет множество клеточных и тканевых характеристик, позволяет учитывать их еще на стадии планирования эксперимента. С другой стороны, трансплантация канцероцитов подразумевает аллогенное вмешательство, реализуемое на «неподготовленных» тканях, то есть в условиях неактивного проканцерогенного фона. Известно, что проканцерогенный фон составляют такие патоморфологические корреляты, как опухолевое (проканцерогенное) микроокружение, предраковые состояния изучаемой ткани, предметастатическую нишу, локальное соотношение различных субпопуляций резидентных и рекрутируемых иммунокомпетентных клеток и так далее. Как правило, искусственно индуцированные опухолевые процессы наиболее патогенетически и патоморфологически близки к спонтанным опухолям того же гистогенетического происхождения, что подчеркивает их ценность при экстраполяции экспериментальных результатов на те или иные клинические ситуации.

Цель исследования. Разработать комплекс методик для теоретического обоснования, моделирования на практике и внедрения в клиническую онкологию данных, экстраполированных с экспериментального материала. Сформулировать концепцию «клинически-подобного» экспериментального рака и подтвердить ее в рамках реализации крысиной модели дисгормональных состояний молочной железы и рака молочной железы.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента было отобрано 70 взрослых девственных самок крыс линии Wistar, в рамках первого этапа эксперимента разделенных на 3 группы по 10, 30 и 30 особей соответственно: контрольная группа, группа с формированием гиперпластического альвеолярного узелка (ГАУ) и группа с формированием фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). Во всех группах производилась предварительная гиперэстрогенизация посредством внутримышечной инъекции синэстрола в дозе 10 мг кратностью 1 раз в неделю в течение 5-8 недель. Ожидалось формирование гиперпластического альвеолярного узелка (ГАУ) в течение 5 недель и фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) молочной железы в течение 8 недель. После завершения гиперэстрогенизации выжидали 2 недели. Контрольная группа выводилась из эксперимента для морфологического подтверждения формирования дисгормональных состояний. Для второго этапа эксперимента выделили 4 группы: группы с ГАУ и ФКБ делили по 15 особей (ГАУ1, ГАУ2; ФКБ1, ФКБ2). В группах ГАУ1 и ФКБ1 применялась

инъекция 0,5 мл 0,02% раствора N-метил-N-нитрозомочевины [3]; в группах ГАУ2 и ФКБ2 применялась инъекция 0,5 мл 0,02% 9,10-диметилбензантрацена второй группе. Во всех случаях введения канцерогена, инъекция осуществлялась в область проекции паховых молочных желез с частотой 1 раз в неделю в течение 7 недель. После чего ожидался рост опухолевой ткани в виде пальпируемого и визуально определяемого опухолевого узла. Эксперимент завершался по достижении узла диаметром в 2,5-3 см. Методом случайного отбора из каждой группы отбирали 5 особей для формирования дополнительной экспериментальной группы третьего этапа эксперимента, в рамках которого проводилось серийное применение кор-биопсии в разные сроки от начала канцерогенеза (10, 14, 18 недель от начала индукции опухолевого роста) [4]. Животные из групп второго этапа выводились из эксперимента методом летального наркоза, исследуемый материал забирался путем эксцизии. В группе третьего этапа эксперимента материал забирался под общей анестезией при помощи специальной иглы для трепанобиопсии (14 G x 85 мм). Хирургическое вмешательство осуществлялось согласно правилам асептики и антисептики, гемостаз обеспечивался тампонадой раны гемостатической губкой совместно с мануальным сдавлением раневого канала. Полученный материал (эксцизионные образцы и столбики ткани) забирался далее для проведения гистологического исследования согласно стандартным протоколам. В качестве красителя применялся гематоксилин и эозин для оценки морфологической картины развившегося новообразования и его фона, проводилось визуальное сравнения данных, полученных на разных сроках между собой и между экспериментальными группами.

Результаты. Нами были получены многочисленные образцы проканцерогенных состояний (ГАУ, ФКБ), а также опухолей молочной железы, имеющих, в частности, папиллярные и тубулярные паттерны роста, что приближает их описание к известным клиническим морфологическим формам. Зарегистрированы процессы перехода ФКБ в рак, отслежена прогрессия периневральной и периваскулярной инвазии опухоли. Сравнительный анализ морфологии выявил различную степень выраженности опухолевого процесса, растущую от первого забора трепан-биоптатов к последнему.

Выводы. Предложенный комплекс методик (формирование проканцерогенного дисгормонального фона, индукция роста опухоли химическими канцерогенами, динамический контроль роста опухоли при помощи кор-биопсии) позволяет создать модель «клинически-подобного» экспериментального рака. «Подготовка» микроокружения к инъекции канцерогена обеспечивает более естественный ход канцерогенеза, в то время как последующий контроль роста опухоли в динамике позволяет отследить кинетику ростовых и инвазионных процессов опухолевой ткани [5]. Данный комплекс методик апробирован в эксперименте по индукции рака молочной железы, однако перспективы его применения этим не ограничиваются.

Список литературы.

1. Экспериментальная гистология опухолевого роста; под ред. А. Н. Студитского. Издательство «Наука» — Москва, 1966. — 277 С.
2. Shilova O, Shramova E, Proshkina G, Deyev S. Natural and Designed Toxins for Precise Therapy: Modern Approaches in Experimental Oncology. *Int J Mol Sci.* 2021 May 7;22(9):4975. doi: 10.3390/ijms22094975. PMID: 34067057; PMCID: PMC8124712.
3. Патент № 2798037 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/05, А61К 31/17, G09В 23/28. Способ моделирования N-нитрозо-N-метилмочевина-индуцированного рака молочной железы у крыс на фоне хронической гиперэстрогемии : № 2022128346 : заявл. 01.11.2022 : опубл. 14.06.2023 / М. В. Мнихович, А. В. Романов, Т. В. Безуглова [и др.].

4. Патент № 2821139 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/02, G09В 23/28, А61К 31/115. Способ взятия гистологического материала у лабораторных животных при помощи иглы для трепанобиопсии : № 2023134463 : заявл. 21.12.2023 : опубл. 17.06.2024 / М. В. Мнихович, И. А. Ширипенко, А. В. Леванов [и др.];

5. Патент № 2814748 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, G01N 33/574, А61В 5/00. Способ прогнозирования риска прогрессирования роста опухоли при раке молочной железы : № 2023118557 : заявл. 13.07.2023 : опубл. 04.03.2024 / М. В. Мнихович, Т. В. Безуглова, А. В. Романов [и др.].

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОМ МОНИТОРИНГЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

Миронов С.Ю.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Анализ современных направлений в мировой медицинской науке, представленный в Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года отмечает широкое применение подходов, основанных на применении методов клеточной и молекулярной биологии и уменьшение разобщения фундаментальных и прикладных исследований; разработку и внедрение алгоритмов цитопатологического и молекулярно-генетического скрининга в персонализированной медицине и мониторинговых исследованиях; важность наличия доступа к экспериментальным биологическим моделям и клеточным тест-системам, центров доклинических исследований; значимость использования единых научно-методических подходов для решения поставленных задач [8].

К распространенным методам, базирующимся на принципах клеточной биологии и применяющихся в экспериментальной медицине, диагностике и социально-генетическом мониторинге, можно отнести метод анализа клеток буккального эпителия, исследование aberrаций в лимфоцитах периферической крови, метод ДНК-комет, микроядерный тест и их комбинации. Эти методы охватывают клеточный, субклеточный и молекулярный уровни исследования и обладают достаточной чувствительностью к эндогенным и экзогенным факторам, индуцирующим учитываемые изменения и повреждения, регистрируемые визуально или инструментально.

Анализ клеток буккального эпителия позволяет проводить прижизненный скрининг, нетравматичен, экспрессивен, не требует культивирования клеток и предполагает описание морфологии зафиксированных и окрашенных клеток прижизненного соскоба эпителия слизистой оболочки ротовой полости при микроскопировании гистологического препарата [3, 12]. Методологической проблемой применения микроядерного теста является расхождение в протоколах исследований, значительное количество факторов, влияющих на результат (курение, возраст, пол), статистические ошибки, что ведет к выраженной индивидуальной вариабельности и понижают доказательность результатов. Проект HUMN_xL стандартизировал процедуру микроядерного теста и обобщил базы данных по влиянию различных факторов, в том числе профессиональной деятельности, на частоту встречаемости микроядер. Соблюдение рекомендаций HUMN_xL должно повысить доказательность и объективность исследований негативного воздействия факторов производственной среды и средовых факторов на здоровье человека [5].

Микроядерный анализ клеток, включая клетки с низкой митотической активностью, позволяет выявить повреждающее влияние факторов различной природы на любой стадии клеточного цикла, а также позволяет автоматизировать конечные этапы цитологического анализа. Многочисленные исследования показывают применимость данного анализа не только в экспериментальной медицине, но и биомониторинговых исследованиях, биодозиметрии, токсикологии, медицинской экологии [2, 14].

Результаты микроядерного теста с цитохалазиновым блоком на лимфоцитах крови человека (CBMN), метода ДНК-комет, учет хромосомных нарушений, FISH и анализ мутаций могут проявлять сопряженность [6], а также быть представлены в виде относительного показателя – индекса репарации RI, который учитывает частоты встречаемости клеток с кариолизисом, кариорексисом, микроядрами [10].

Для оценки степени повреждения геномной ДНК широко применяют экспрессивный и чувствительный метод ДНК-комет, результаты которого могут отражать целостность

генома отдельных ядродержащих клеток лабораторных животных и человека. Метод предполагает гель-электрофорез нуклеотидов отдельных лизированных клеток с последующим анализом окрашенных флуоресцентным красителем электрофоретических следов, возникших из-за разной подвижности фрагментов ДНК. Фрагменты ДНК мигрируют к аноду, образуя хвост, длина которого пропорциональна степени повреждения ДНК. Применяется для выявления генотоксического действия химических веществ, в клинических исследованиях, при терапии рака, при изучении изменения обмена веществ, в геронтологии, экологии человека, радиобиологии [4].

Метод ДНК-комет применяется для скрининг-диагностики состояния клеток, для выявления среди населения групп риска и разработки индивидуальных рекомендаций по здоровому образу жизни, для определения органоспецифичности повреждения ДНК, при исследовании биотрансформации ксенобиотиков. В анализе могут быть использованы в качестве биологического материала лейкоциты периферической крови и фибробласты человека, гепатоциты грызунов, клетки мышины лимфомы L5178Y. Для количественной оценки степени повреждения геномной ДНК анализируют показатели: диаметр головы, длину хвоста, момент хвоста кометы и ТДНК% [11].

При анализе данных цитогенетических исследований обращают внимание на маркеры цитогенетических повреждений, которые специфичны для каждого из уровней исследования. Например, для эндотелиоцитов в качестве маркеров цитопатологии определены микроядра, нуклеоплазматические мосты, ядерные протрузии [9]. При изучении клеток эпителия ротовой полости дополнительными индикаторами могут быть двуядерные клетки, клетки с рексисными и пикнотическими ядрами [12], ядерные почки, клетки с апоптозными тельцами [10], клетки с перинуклеарными вакуолями, конденсированным хроматином, повреждением нуклеолеммы, показатели пролиферации и гибели клеток [14]. Могут учитываться степень дифференцировки и кератинизации эпителиоцитов, их форма и размеры, тинкториальные свойства цитоплазмы, изменение значений ядерно-цитоплазматического индекса, количество эозинофильных гранул, вакуолей и изменение их положения относительно ядра и плазмолеммы [1].

Маркерами критических состояний организма могут быть хромосомные aberrации, которые возникают при действии факторов и условий, приводящих к повреждениям генетического аппарата клетки. Хромосомные aberrации выявляются при метафазном анализе культуры лимфоцитов периферической крови человека [7]. Хромосомные перестройки являются индивидуальными сигналами клеток об изменениях. Предполагается, что хромосомные aberrации в большей степени индуцируют канцерогенез, чем генные мутации [13]. Микроядерный тест, как упрощенный метод выявления структурных нарушений на уровне хромосом, в качестве биомаркеров учитывают микроядра и их типы в полихромных эритроцитах костного мозга, эпителиоцитах слизистой оболочки ротовой полости, ранних сперматидеях, клетках печени, клеток эпителия шейки матки и других популяциях клеток, способных к делению [7].

Список литературы.

1. Гасюк Н.В., Мошель Т.Н., Попович И.Ю. Особенности качественной и количественной перестройки клеточного состава буккального эпителия в условиях никотиновой интоксикации // Український стоматологічний альманах. - 2016. - №1. - С. 16-20.
2. Зверева Д.Е. Использование микроядерного теста при оценке генотоксических свойств лекарственных веществ // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. - 2019. - Т.1. - №2(25). - С. 10-20.

3. Калаев В.Н. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека: монография / В.Н. Калаев, М.С. Нечаева, Е.А. Калаева; Воронежский государственный университет. – Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2016. - 136 с.
4. Методические аспекты проведения ДНК-комет-теста в условиях *in vivo* в доклинических исследованиях / Е.А. Гайдай и др. // Лабораторные животные для научных исследований. - 2020. - №3. - С. 16-24. DOI: 10.29296/2618723X-2020-03-03
5. Мешков Н.А. Доказательность микроядерного теста при оценке профессионального воздействия производственных факторов / Н.А. Мешков, Е.А. Вальцева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 141-151. DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.19.
6. Минина В.И., Буслаев В.Ю. Оценка генотоксических эффектов действия противоопухолевых препаратов с помощью микроядерного теста на лимфоцитах крови человека // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2019. - Т.4. - №3. - С. 95-101.
7. Мороз В.В., Тучина Л.М., Порошенко Г.Г. Проблемы структурной и функциональной геномики при критических состояниях // Общая реаниматология. - 2005. - Т. 1. - №4. - С. 55-64.
8. Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года: Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 N 2580-р.
9. Оценка цитотоксических и генотоксических эффектов митомицина С в культурах эндотелиальных клеток человека / М.Ю. Саницкий и др. // Гены и клетки. - 2020. - Т. XV. - №1. - С. 45-49. DOI: 10.23898/202003006
10. Петрашова Д.А. Цитогенетические особенности буккального эпителия у школьников старшего возраста, проживающих в высоких и средних широтах // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - №64(4). - С. 229-233. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-229-233
11. Повреждения ДНК клеток крови волонтеров юношеского возраста, вызванные потреблением фастфуда и посещением солярия / И.Н. Калашников и др. // Экология урбанизированных территорий. - 2020. - №1. - С. 15-21. DOI: 10.24411/1816-1863-2020-11015
12. Саидова З.Х., Саидова Ф.Х. Анализ микроядер как биомаркера состояния организма // Научные известия. - 2020. - №9. - С. 79-82.
13. Цитогенетические показатели у больных с опухолями головного мозга при действии *in vitro* верапамила и кетамина / Т.В. Федерончук и др. // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2012. - №3. - С. 5-11.
14. Цитогенетический статус человека и эффективность применения мультивитаминных комплексов / А.В. Буробина и др. // Вестник восстановительной медицины. - 2019. - №3. - С. 50-58.

СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Ивашова Ю.В., Мишина Е.С.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность: Костная ткань – это специализированный тип соединительной ткани, которая имеет сильно выраженную минерализацию межклеточного вещества, состоящего на 70-75% из неорганических веществ. Костная ткань, в первую очередь, играет опорную функцию как для отдельных органов, так и для всего организма. Основной задачей ортопедов и травматологов по всему миру является создание и усовершенствование методов регенерации костной ткани. В последние десятилетия активно развивается тканевая инженерия, специалисты которой исследуют влияния различных факторов на репарацию костей. В данной статье рассматриваются методы стимуляции регенерации костной ткани, применяемые в современной медицине, включающие в себя магнитомеханическую стимуляцию и стимуляцию с использованием биологически активных скаффолдов.

Цель: Изучить методы стимуляции регенерации костной ткани

Задачи:

1. Изучить научную литературу по данной теме
2. Рассмотреть методы стимуляции регенерации костной ткани
3. Изучить механизмы регенерации костной ткани

Ключевые слова: костная ткань, методы регенерации, магнитомеханическая трансдукция, скаффолды.

Одним из новейших методов стимуляции регенерации костной ткани является применение магнитомеханической трансдукции. Это процесс, при котором механическая энергия преобразуется в сигнал, воспринимаемый клетками-мишенями. [3]. Таким образом, действием поля различной силы на механочувствительные рецепторы клеток можно повлиять на клеточные функции (апоптоз, деление, секреция и тд.). В данном методе используются ферроарабиногалактаны – магнитные наночастицы, которые помимо наличия маггемита (магнитная модификация Fe_2O_3) и полисахарида, содержит пептид RGD, который способствует связыванию с белками плазмалеммы – интегринами и ионными каналами. [2]. Сила магнитного поля составляет от 10 пН до 10 нН.

Механизмы влияния магнитных наночастиц на клеточные компоненты остеобластов:

1. На ферроарабиногалактаны, связанные с интегринами цитолеммы, действует магнитное поле, которое вызывает скручивающее движение наночастиц. Это способствует выработке механической силы, которая производит эффект на актиновые нити, связанные с механорецепторами.

2. При воздействии магнитных волн на наночастицы, связанные с белками клеточной мембраны происходит ее деформация, что приводит к активации ионных каналов.

3. При действии поля на магнитные наночастицы происходит их связывание с механочувствительным каналом, вследствие чего происходит его принудительное открытие.

Вышеперечисленные механизмы стимулируют запуск сигнального пути, который запускает остеогенную дифференцировку.[2]

Еще одним методом, направленным на стимуляцию регенерации костной ткани, является применение скаффолдов – определенных структур биоматериала, которые являются матрицей или субстратом для прикрепления клеток и дальнейшей регенерации.

В связи со своей сложной задачей, к скаффолдам выдвигаются строгие требования, одно из которых – биосовместимость – минимальная интенсивность воспалительной реакции при попадании в организм человека, а также определенная структура (пористость), жесткость и т.д. [1]. Материалы, из которых изготавливают матрицы, разнообразны:

1 генерация – металлы, временные, подлежат удалению и замене.

2 генерация - керамика и синтетические полимеры (с примесями поликапролактона) очень хрупкие, недостаточно биоактивны.

3 генерация - композитные полимер-керамические скаффолды, обладающие прочностью, жесткостью.

4 генерация - биоактивные композитные скаффолды, в состав которых входит гидроксиапатит, являющийся основным минеральным компонентом костной ткани. Эти трансплантаты содержат факторы роста клеток и морфогенетические белки. [4]

Основная задача трансплантатов – способствование миграции и направление роста и дифференцировки остеогенных клеток. Главный фактор, определяющий успешность регенерации – васкуляризация вживленного скаффолда, поскольку именно с кровью транспортируются биологически активные вещества, необходимые для роста и репарации костной ткани. Для ускорения процесса образования сосудов в состав трансплантатов включаются вещества, стимулирующих ангиогенез (факторы роста стенок сосудов, тромбоцитов и тд).

Вывод. Естественная регенерация костной ткани – это длительный, многоступенчатый и сложный процесс, который регулируется большим количеством биологических факторов. В результате анализа научной информации по данной теме можно подчеркнуть, что заметен значительный прогресс в области тканевой инженерии, специалисты которой разрабатывают новые высокоэффективные методы стимуляции регенерации тканей, в том числе и костной. [6] Применение магнитомеханической трансдукции и вживление скаффолдов – это наиболее распространенные и успешные способы ускорения репарации кости при ее повреждениях. Дальнейший прогресс в развитии методов стимуляции регенерации тканей является потенциальной возможностью для значительного улучшения здоровья пациента, а также продления его жизни.

Список литературы.

1. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы/ М.А. Садовой, П.М. Ларионов, А.Г. Самохин, О.М. Рожнова // Хирургия позвоночника. - 2014. – №2. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kletochnyye-matritsy-skaffoldy-dlya-tseley-regeneratsii-kosti-sovremennoe-sostoyanie-problemy> (дата обращения: 10.10.2024).

2. МАГНИТОМЕХАНИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ/ Г.С.Замай, О.С.Коловская, Д.С. Грек [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. - №2 (128). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/magnitomehanicheskaya-stimulyatsiya-regeneratsii-kostnoy-tkani> (дата обращения: 12.10.2024).

3. Замай, Т. Н. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ С ПОМОЩЬЮ МАГНИТОМЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАНСДУКЦИИ/ Т.Н. Замай, Т.В. Толмачева // Сибирское медицинское обозрение. - 2021. - №6 (132). -URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-strategii-regeneratsii-kostnoy-tkani-s-pomoschyu-magnitomehanicheskoy-transduktsii> (дата обращения: 10.10.2024).

4. Перспективы и преимущества применения скаффолд - технологий для регенерации костной ткани / Е. С. Балабаева, Е. С. Ягупов, Л. Р. Муртазина [и др.] // Актуальные вопросы научных исследований : Сборник научных трудов по материалам XVII Международной научно-практической конференции, Иваново, 15 декабря 2017 года.

– Иваново: Индивидуальный предприниматель Цветков Алексей Александрович, 2017. – С. 39-42.

5. Скаффолды на основе поли-3-оксибутирата и его сополимеров для инженерии костной ткани (обзор)/ А.П.Бонарцев, В.В. Воинова, А.В.Волков [и др.]//Современные технологии в медицине. – 2022 . – Т.14, №5. – С. 78.

6. Современные концепции стимуляции регенерации костной ткани с использованием биологически активных скаффолдов / И. Н. Щаницын, А. Н. Иванов, В. Ю. Ульянов, И. А. Норкин // Цитология. – 2019. – Т. 61, № 1. – С. 16-34.

ПРОБЛЕМА РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖНО-МЫШЕЧНОЙ РАНЫ

Рыбальченко И.Д., Мишина Е.С.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность данной работы обусловлена необходимостью поиска и внедрения новых методов лечения, которые могли бы значительно улучшить исходы заживления. Традиционные подходы, такие как хирургическая коррекция, применение антибактериальных средств и перевязочных материалов, зачастую оказываются недостаточно эффективными, особенно в случаях, когда раны имеют сложную этиологию или сопровождаются сопутствующими заболеваниями, такими как диабет или сосудистые патологии. В связи с этим, исследование современных методов лечения, включая фотодинамическую терапию (ФДТ), становится особенно важным.

Цель исследования: раскрытие механизмов и оптимизация стратегий для регенерации кожи-мышечной раны. Это исследование направлено на изучение сложных механизмов, регулирующих регенерацию кожных мышечных ран, с конечной целью определения новых терапевтических целей и стратегий для улучшения и ускорения процесса заживления. Исследование будет сосредоточено на: выяснении клеточных и молекулярных механизмов восстановления раны и изучении проблем и ограничений нынешних стратегий управления ранами.

Материалы и методы: в этом исследовании использовался ретроспективный наблюдательный дизайн для изучения проблем и потенциальных решений для регенерирующих коже-мышечных ран. Данные были собраны из медицинских карт и научной литературы, посвященной периоду между 2004 и 2022. Это обеспечивает комплексный подход к исследованию сложной проблемы регенерации кожи-мышечной раны.

Результаты. Факторы, влияющие на заживление ран.

Заживление раны традиционно подразделяется на три основных стадии: воспаление, пролиферация и созревание (ремоделирование рубца). Хотя эти стадии взаимосвязаны, такое деление упрощает понимание процесса в целом. Каждая из фаз играет важную роль в восстановлении, а нарушения на любом этапе могут вызвать замедление заживления и преобразование раны в хроническую [2]. Разрыв сосудистой стенки приводит к выводу клеточных элементов крови в межканевую жидкость, что активирует тромбоциты и формирует сгусток. В первые два дня на место повреждения прибывают нейтрофилы, но их вклад не является обязательным, так как необходимые цитокины могут выделяться и другими клетками. Успешное заживление зависит от миграции моноцитов, превращающихся в макрофаги. Пролиферативная фаза включает множество процессов, таких как эпителизация и ангиогенез, которые поддерживаются различными факторами роста. Фибробласты играют ключевую роль в синтезе коллагена, что требует хорошего кислородоснабжения [4]. С течением времени коллаген меняется, и качественные изменения могут предопределить тип рубца. Факторы, влияющие на заживление, делятся на местные, такие как инфекция, и системные, включая возраст и наличие заболеваний [8].

Механизмы заживления тканей: гистологические аспекты

Гистологические аспекты заживления кожно-мышечных ран имеют важное значение для понимания механизмов регенерации и процесса восстановления ткани. Заживление ран характеризуется многими морфологическими изменениями, которые можно оценить на клеточном уровне. Гистологические критерии заживления основаны на анализе различных типов клеток и их взаимосвязях в течение процесса восстановления [1]. Например, исследования показывают, что в первые дни после травмы происходит

массивная миграция фибробластов и макрофагов, что обеспечивает синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Морфология раневого процесса также подчеркивает разнообразие изменений, которые могут происходить на различных стадиях заживления. В исследовании, посвященном особенностям заживления гнойных кожно-мышечных ран у бычков, обнаружено, что наличие инфекционных факторов приводит к значительным нарушениям в процессе репарации [4]. В таких случаях происходит не только увеличение воспалительных клеток, но и формирование грануляционной ткани, которая играет ключевую роль в восстановлении поврежденных структур.

Проблемы с заживлением ран часто связаны с инфекциями, возникающими в результате внедрения патогенных микроорганизмов. Устойчивые к антибиотикам бактерии могут замедлять процесс регенерации, что делает контроль инфекционных процессов жизненно важным для успешного заживления [5]. Важно отметить, что именно эти инфекции могут вызывать хронизацию воспаления, что в свою очередь приводит к образованию фиброзной ткани и снижению функциональности восстановленных участков.

Гистологические исследования играют ключевую роль в разработке новых подходов к лечению ран. Они позволяют не только оценить эффективность существующих методов, но и выявить новые мишени для терапии. Например, понимание того, как различные клеточные типы взаимодействуют между собой во время заживления, может помочь в разработке терапии, нацеленной на стимуляцию регенеративных механизмов в условиях инфекционного процесса.

Современные методы гистологического анализа, такие как иммуоцитохимические и молекулярно-биологические подходы, делают возможным более детальное изучение клеточных изменений. Эти методы помогают выяснить, какие молекулы и сигнальные пути активируются в процессе заживления кожно-мышечных ран, что открывает новые горизонты для клинической практики. Например, успешные гистологические исследования могут указать на перспективные кандидатные молекулы для фотодинамической терапии, способствующей более эффективному заживлению и сокращению времени восстановления.

Таким образом, интеграция гистологических данных с клиническими наблюдениями обеспечивает более полное понимание механизмов заживления и открывает новые пути для оптимизации методов лечения кожно-мышечных ран. Это создает возможность для расширения арсенала лечебных средств и улучшения ухода за пациентами с ранениями различной этиологии.

Современные методы лечения кожно-мышечных ран

Эффективное лечение кожно-мышечных ран требует использования комбинированных методов, направленных на оптимизацию процесса заживления и минимизацию вероятности осложнений. Обязательная хирургическая обработка этих ран занимает центральное место в лечении. Она включает в себя полное удаление некротических тканей, что критически важно для предотвращения распространения инфекции и активизации заживления. Исследования показали, что неадекватная санация раны может привести к серьезным осложнениям и задержке в процессе восстановления [6].

Следующим важным шагом является активное дренирование. Этот метод позволяет эффективно удалять избыточную экссудативную жидкость и уменьшать отек в области раны. Задержка жидкости может замедлять заживление и способствовать развитию инфекций, поэтому дренирование является одним из ключевых этапов в

лечения [7]. Использование дренировочных систем также обеспечивает комфорт пациента и значительно улучшает условия для регенерации тканей.

Раннее закрытие раны — еще один важный аспект лечения, который имеет решающее значение для ускорения заживления. Максимально быстрая реконструкция тканей способствует восстановлению нормального кровообращения и снижению вероятности инфекционных осложнений. Применение методик, направленных на минимизацию времени открытой раны, подтверждается клиническими исследованиями, которые показывают, что такие подходы приводят к более благоприятным исходам [8].

Местное лечение раны также включает использование консервативных методов, таких как применение ферментов, которые помогают расщеплять некротические ткани и способствуют более быстрому очищению раны. Протеолитические ферменты активируют процессы заживления и уменьшают воспаление, что, в свою очередь, ускоряет восстановление [6]. Вакуумная терапия рассматривается как еще один перспективный метод, способствующий улучшению микроциркуляции и насыщению тканей кислородом, что является крайне важным для их регенерации.

Технологии, такие как ультразвуковая обработка ран, также находят применение в клинической практике. Ультразвук воздействует на клетки, улучшая обменные процессы и активируя механизмы естественного заживления. В ряде исследований было доказано, что ультразвуковая обработка может заметно ускорить процессы некролиза и регенерации тканей, а также улучшить общее состояние раны [7].

Совмещение хирургических и консервативных методов может существенно повысить эффективность лечения кожно-мышечных ран. Интеграция таких подходов в протоколы лечения в значительной степени улучшает результаты и снижает риск возникновения осложнений. Каждый случай требует индивидуального подхода, что позволяет учитывать особенности раны, общее состояние пациента и возможные противопоказания [8].

Таким образом, современные методы лечения кожно-мышечных ран основываются на комплексном подходе, который сочетает хирургическую интервенцию с активной консервативной терапией. Внедрение новых технологий и методов в клиническую практику продолжает оставаться актуальным направлением для повышения качества медицинской помощи.

Фотодинамическая терапия: принципы и применение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) привлекает значительное внимание в контексте лечения кожно-мышечных ран благодаря своей способности ускорять процессы заживления и снижать риск инфекционных осложнений. Основным принципом ФДТ является использование специфических фотосенсибилизаторов, которые активируются при воздействии света определенной длины волны. При этом происходит не только уничтожение микроорганизмов в области раны, но и стимуляция регенерационных процессов в тканях [9].

Исследования показывают, что ФДТ позволяет эффективно справляться с длительно незаживающими и гнойными ранами. Например, применение фотосенсибилизаторов на основе хлорина значительно повышает эффективность лечения, обеспечивая снижение бактериальной обсемененности в ране, что, в свою очередь, способствует лучшему заживлению [10]. Такое воздействие имеет особенно важное значение в случаях, когда традиционные методы терапии оказываются малоэффективными.

Кроме того, ФДТ может быть успешно использована в комплексной терапии, что позволяет уменьшить общее время процесса заживления. Простое и быстрое применение лечения не требует сложного предоперационного этапа, при этом влияние на

ткани минимально. Этот аспект делает ФДТ особенно привлекательной для применения в клинической практике, где экономия времени на лечение и снижение осложнений являются приоритетами [11].

Наряду с традиционными подходами, такими как хирургическая очистка и применение антибиотиков, фотодинамическая терапия предлагает вспомогательный инструмент, позволяющий улучшить результаты лечения. Она может использоваться как в начальных стадиях заживления, так и на более поздних его этапах. За счёт своей способности активировать иммунные механизмы и способствовать восстановлению тканей, ФДТ вписывается в концепцию персонализированной медицины, позволяя адаптировать лечение к индивидуальным особенностям пациента.

Процессы, происходящие в ткани под воздействием фотодинамического лечения, включают как фотохимическую активацию молекул фотосенсибилизаторов, так и выработку активных форм кислорода, которые и вызывают преломление патогенной микрофлоры, обеспечивая антимикробное действие [9]. Этот подход особенно важен в свете растущей проблемы антибиотикорезистентности, когда распространение устойчивых штаммов бактерий делает традиционное лечение все более сложным.

При интеграции ФДТ с другими методами лечения раны наблюдается синергетический эффект, что приводит к более быстрому и эффективному восстановлению тканей. Учитывая современные достижения в области фотодинамической терапии, важно продолжать исследовать ее применение и оценивать эффективность в различных клинических ситуациях, вплоть до проведения рандомизированных контролируемых испытаний. Это поможет не только улучшить понимание механизма действия ФДТ, но и определить оптимальные схемы её применения в клинической практике [10].

Таким образом, фотодинамическая терапия становится важным дополнением к арсеналу методов лечения кожно-мышечных ран, открывая новые горизонты для улучшения результатов и качества жизни пациентов.

Эффективность фотодинамической терапии в клинической практике

Фотодинамическая терапия (ФДТ) зарекомендовала себя как эффективный метод лечения кожно-мышечных ран. Учитывая многообразие возможных применений этой терапии, исследователи сосредоточились на различных аспектах её эффективности в клинической практике. Наилучшие результаты достигаются при сочетании ФДТ с другими методами лечения, что открывает новые горизонты в подходах к регенерации тканей.

Результаты множества клинических исследований показывают, что применение ФДТ способствует более быстрому очищению ран. Это происходит благодаря улучшению метаболических процессов в клетках, а также активации местного иммунитета. У пациентов, получающих ФДТ, отмечается не только улучшение состояния раны, но и общее самочувствие, что может оказывать положительное влияние на процесс заживления [9]. Это важно, учитывая, что общее состояние пациента имеет значительное значение для успешного восстановления тканей.

Сравнительные исследования ФДТ и традиционных методов лечения демонстрируют положительные результаты применения ФДТ. В частности, она показывает более высокую скорость восстановления тканей и нормализацию температуры тела у пациентов, что говорит о её эффективности в краткосрочных и долгосрочных перспективах. Можно отметить, что в условиях клинических испытаний пациенты, проходившие курс ФДТ, восстанавливались быстрее и имели меньше осложнений [12].

Клиническая практика также освещает возможности применения новых полимеров в сочетании с ФДТ, которые могут увеличить её эффективность. Инновационные подходы

к комбинации фотодинамической терапии с другими активными компонентами открывают новые перспективы для лечения сложно заживающих ран. Экспериментальные данные подтверждают, что такие подходы значительно увеличивают скорость заживления поврежденных тканей, а также улучшают общее состояние пациентов [13].

ФДТ изучается как универсальная методика, способная адаптироваться к различным клиническим ситуациям. Сравнительные исследования между ФДТ и традиционными методами лечения говорят о том, что фотодинамическая терапия может быть рекомендована как эффективный альтернативный метод для лечения кожно-мышечных ран, особенно в случаях, когда традиционные подходы не дают желаемых результатов. Взаимодействие светочувствительных агентов с поврежденной тканью и биологическими механизмами активирует восстановительные процессы, тем самым улучшая динамику заживления.

Выводы. В заключение, интеграция различных подходов к лечению кожно-мышечных ран, включая традиционные методы и инновационные технологии, таких как фотодинамическая терапия, представляет собой ключевой аспект для достижения успешных результатов. Комплексный подход, основанный на индивидуальных особенностях пациента и специфике раны, позволит значительно улучшить исходы лечения и повысить качество жизни пациентов. Важно продолжать исследования в этой области, чтобы выявить новые возможности и оптимизировать существующие методы, что, безусловно, станет важным шагом на пути к более эффективному лечению кожно-мышечных ран.

Список литературы.

1.Одинцова, И. А. Регенерационный гистогенез в кожно-мышечной ране (экспериментально-гистологическое исследование): диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук./ И.А. Одинцова.//Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. - Санкт-Петербург. - 2004. – 36 с.

2.Шестакова, В. Г. Регенерация кожной раны в условиях стимулированного ангиогенеза (экспериментально-морфологическое исследование): диссертация на соискание ученой степени доктора наук./ В.Г. Шестакова – Тюмень: ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 50 с.

3.Еремин Н. В., Мнихович М. В. Электронно-микроскопическая характеристика ангиогенеза и клеточных взаимодействий в кожной ране под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения./Н.В. Еремин, М.В. Мнихович // Наука молодых – Eruditio Juvenium,2014. - №2. – 12с. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/elektronno-mikroskopicheskaya-harakteristika-angiogeneza-i-kletochnyh-vzaimodeystviy-v-kozhnoy-rane-pod-vliyaniem-nizkointensivnogo> (дата обращения: 20.10.2024).

4. Раксина И.С, Ермолаев В.А, Ляшенко П.М. Морфологическая характеристика раневого процесса у бычков с гнойными кожно-мышечными ранами при лечении препаратом «Ранинон»./И.С. Раксина, В.А. Ермолаев, П.М. Ляшенко // Вестник Ульяновской ГСХА,2015. - №2 (30). – 8 с. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-harakteristika-ranevogo-protssessa-u-bychkov-s-gnoynymi-kozhno-myshechnymi-ranami-pri-lechenii-preparatom-raninon> (дата обращения: 20.10.2024).

5. Яковлева, В. С. Фотодинамическая терапия / В. С. Яковлева, А. А. Богомазова // Физика конденсированного состояния и ее приложения : Сборник трудов IV Международной научно-практической конференции, Стерлитамак, 22–24 сентября 2022 года. – Стерлитамак: Стерлитамакский филиал федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский государственный университет", 2022. – С. 513-514

6. Столяров, Е. А. Раны : Учебное пособие для субординаторов и студентов / Е. А. Столяров, В. Н. Рогачев. – Самара : СГМУ, 1994. – 24 с.

7. Трухан, А. П. Хирургия первого контакта при лечении огнестрельных ран конечностей: практическое руководство : Практическое руководство / А. П. Трухан, Д. В. Васильев, К. А. Федоров. – Минск : Университет гражданской защиты Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь, 2023. – 57 с

8. Богонина, О.В. Учение о ранах : учеб.-метод. пособие / О. В. Богонина. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2023. – 72 с.

9. Толстых П.И., Дербенев В.А., Кулешов И.Ю. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда./ П.И. Толстых, В.А. Дербенев, И.Ю. Кулешов [и др.]// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. - №12. – 6 с.

10. Патент на полезную модель № 181767 U1 Российская Федерация, МПК А61N 5/06. Устройство для фотодинамической терапии гнойных ран : № 2018113845 : заявл. 16.04.2018 : опубл. 26.07.2018 / Р. Д. Сагдиев, А. Р. Гильфанов.

11. Целоусова, О.С., Вахитова, Ю.В., Вахитов, В.А. Механизмы и методы оценки цитотоксичности: учеб. пособие / О. С. Целоусова, Ю. В. Вахитова, В. А. Вахитов. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 113 с.

12. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 30 лет клинического применения в России: материалы XI Международного конгресса, 23–24 июня 2022 г., Москва / [ред. кол.: Ф.И. Иванов, А.П. Петров]. – Москва: Издательство «Наука», 2022. – 250 с.

13. Оптимизация методики и оценка клинических результатов фотодинамической терапии псориаза с использованием различных источников излучения / Е. В. Лебедева, М. В. Добрун, С. И. Е. Горелов [и др.] // Biomedical Photonics. – 2015. – Т. 4, № S1. – С. 48.

КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ - ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

Мастерова В.А., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Офтальмологические заболевания продолжают занимать лидирующие позиции по частоте обращаемости пациентов в лечебно-профилактические учреждения и получении листка нетрудоспособности. В связи с чем, научные исследования в данной сфере не теряют своей актуальности [1,2,3]. В офтальмологии активно внедряются новые технологии, такие как лазерные методы, минимально инвазивные хирургические техники и цифровая диагностика. Зрение является одним из ключевых факторов, влияющих на качество жизни человека [4,5].

Цель данной работы: изучение публикационной активности авторов по проблеме офтальмологические заболевания с помощью частотного контент-анализа данных из открытых научных репозиториях на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования использовали данные научных библиотек на русском языке: Elibrary, КиберЛенинка, Национальная Электронная Библиотека. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова (офтальмология, глаз, сетчатка, зрение, оптика) и словосочетания (офтальмологические заболевания, контактные линзы, патологии сетчатки, болезни глаза, зрительный дефицит). Поиск запросы формировали среди изданий, опубликованных с 2019 по 2024 год включительно.

Результаты. При проведении частотного анализа на базах российских научных электронных библиотек были получены следующие результаты. На Elibrary наиболее часто встречающимися словами стали «зрение» (30,38%), «глаз» (20,65%), «оптика» (16%), а самыми редкими - «сетчатка» (0,8%), «контактные линзы» (2,44%), «патологии сетчатки» (3,61%). На КиберЛенинке в научных работах чаще употребляются «зрение» (69,01%), «глаз» (19,42%), «болезни глаза» (3,87%), противоположный результат был для слов «контактные линзы» (0,17%), «патологии сетчатки» (0,49%), «офтальмологические заболевания» (0,53%). При анализе научных работ на НЭБ преобладали «офтальмология» (22,36%), «оптика» (23,95%), «зрение» (19,11%), реже встречались «зрительный дефицит» (0,05%), «офтальмологические заболевания» (0,73%), «патологии сетчатки» (0,81%).

Заключение. Таким образом, проведенный частотный анализ позволил выявить, что наиболее распространенными словами в российских электронных библиотеках стали «зрение», «глаз» и «офтальмология». Это может объясняться тем, что эти термины являются общими понятиями, охватывающими различные аспекты и компоненты. Именно поэтому они часто используются в качестве ключевых слов при написании научных статей. В то же время, это может объяснять и низкую частоту использования таких слов, как «зрительный дефект», «контактные линзы» и «патологии сетчатки» в открытых научных библиотеках на русском языке, так как они относятся к более узким специализированным темам.

Список литературы.

1. Анализ структуры коморбидных заболеваний у пациентов старше 60 лет с офтальмологической патологией / Р.Н. Зеленцов, А.А. Трофимова, В.В. Попов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т.17, №2(98). – С. 17-22. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49545353>

2.Гараева, А.Ф. Современные методы лечения офтальмологических заболеваний / А.Ф. Гараева, А.А. Ахметзянова, А.В. Климов // Аллея науки. – 2019. – Т.3, №5(32). – С. 126-129. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38626324>

3.Колыпов, А.Е. Влияние глаукомы и катаракты на повседневную деятельность пациентов с саркопеническим ожирением / А.Е. Колыпов, Н.М. Агарков, М.В. Алымова // Клиническая офтальмология. – 2024. – Т.24, №1. – С. 14-18.

4.Крыжановская, А.А. Актуальные проблемы эпидемиологии офтальмологической заболеваемости среди молодёжи России и Центрального Федерального округа / А.А. Крыжановская, Ю.Е. Антоненков // Менеджер здравоохранения. – 2024. - №2. – С. 110-115.

5. Морфологические аспекты динамики регенерации роговицы при лечении инфицированной травмы различными методами / Д.М. Ярмамедов, М.А. Затолокина, В.А. Липатов [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2018. - № 4(68). - С. 73-76.

ТУБЕРКУЛЕЗ В НАШИ ДНИ. КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК

Аниканова А.Д., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева,

Орел, Российская Федерация

Актуальность. Туберкулёз – инфекционное заболевание с длительным периодом между инфицированием (заражением) и развитием болезни. После контакта человека с бактериовыделителем или заражённым материалом возникает вероятность инфицирования здорового человека, что зависит от свойств возбудителя, а также от восприимчивости организма человека [1,2,3]. Учитывая высокую заболеваемость туберкулезом и длительную нетрудоспособность, данная проблема является актуальной не только в медицинском, но и в социальном плане [4,5]. Степень заинтересованности научного сообщества в особенностях этиопатогенеза, диагностики и лечении данного заболевания является одним из важных факторов в решении многих вопросов при заболевании туберкулезом в настоящее время.

Цель. Изучение публикационной активности авторов по проблеме заболеваний туберкулезом с помощью частотного контент-анализа данных из открытых научных репозиторий на русском языке.

Материалы и методы исследования. В качестве материала исследования использовали данные научных библиотек на русском языке: Elibrary, КиберЛенинка, Национальная Электронная Библиотека. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова: туберкулез, инфекционное заболевание, микобактерия туберкулеза, палочка Коха, клетки Пирогова-Лангханса, легкое, динамика заболеваемости,

Результаты. При проведении частотного анализа на базах российских научных электронных библиотек были получены следующие результаты. На Elibrary наиболее часто встречающимися словами стали «туберкулез» (49,18%), «инфекционное заболевание» (25,25%), «микобактерия туберкулеза» (14,45%), «палочка Коха» (10,12%), «клетки Пирогова-Лангханса» (0,81%), а самыми редкими «динамика заболеваемости» (0,19%). На КиберЛенинке в научных работах чаще употребляются «инфекционное заболевание» (45,01%), «туберкулез» (39,42%), «микобактерия туберкулеза» (8,92%), «палочка Коха» (5,87%), противоположный результат был для «динамика заболеваемости» (0,51%), «клетки Пирогова-Лангханса» (0,27%). При анализе научных работ на НЭБ преобладали «туберкулез» (37,36%), «инфекционное заболевание» (35,95%), «микобактерия туберкулеза» (23,11%), реже встречались «динамика заболеваемости» (2,05%), «палочка Коха» (0,92%), «клетки Пирогова-Лангханса» (0,61%).

Заключение. Туберкулез остается одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем в современной России. Врачи и ученые трудятся над решением данного вопроса. Очень большое значение имеет раннее выявление больных туберкулезом. Выявление больных в начальном периоде заболевания значительно облегчает проведение лечебных и профилактических мероприятий, позволяющих наиболее быстро ликвидировать возникшее заболевание и добиться стойкого восстановления трудоспособности.

Проанализировав показатели, можно заметить, что самыми популярными словами на российских электронных библиотеках стали «туберкулез», «инфекционное заболевание», «микобактерия туберкулеза». Это может быть обусловлено тем, что данные слова и словосочетания являются общими понятиями, включающими в себя

множество видов, компонентов. Именно поэтому их используют в качестве ключевых слов, при написании научных статей, монографий, отчётов о НИР.

Список литературы.

1. Возможности специфической профилактики, консервативного и хирургического лечения туберкулеза легких на современном этапе: к 100-летию вакцины BCG / В.С. Белогорохов [и др.] // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2021. - №2. – С. 7.

2. Факторы риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / И.С. Гольберг, С.Б. Вольф, Е.Н. Алексо [и др.] // Человек и его здоровье. – 2015. - №1. – С. 17-22.

3. Цыбикова Э.Б. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России / Э.Б. Цыбикова, И.М. Сон, А.В. Владимиров // Туберкулез и болезни легких. - 2020. – Т, 98, N 6. - С. 15.

4. Фентисов В.В. Сравнительное исследование показателей заболеваемости туберкулезом взрослого населения по возрастному и половому признаку // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №3.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31775>

5. Морфологические аспекты динамики регенерации роговицы при лечении инфицированной травмы различными методами / Д.М. Ярмамедов, М.А. Затолокина, В.А. Липатов [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2018. - № 4(68). - С. 73-76.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ

Бондарчук Е.С., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Регенерация тканей является одной из наиболее значимых и активно исследуемых областей медицины и биологии, поскольку она затрагивает фундаментальные аспекты здоровья и восстановления организма. Современные достижения в области биологической медицины, включая исследования стволовых клеток и тканевой инженерии, открывают новые горизонты для разработки методов регенерации, способных улучшить качество жизни пациентов.

Цель. Провести частотный контент-анализ данных из открытых научных репозиторий на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования использовали данные научных электронных библиотек на русском языке: Elibrary, КиберЛенинка, Национальная Электронная Библиотека. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова (регенерация, ткани, клетки, дифференцировка) и словосочетания (стволовая клетка, фактор роста, мезенхимные стромальные клетки, регенеративная медицина). Поиск запросы формировали среди изданий, опубликованных с 2019 по 2024 год включительно.

Результаты. При проведении частотного анализа на базах российских научных электронных библиотек были получены следующие результаты. На Elibrary наиболее часто встречающимися словами стали «регенерация» (64,71%), «дифференцировка» (10,10%), «регенеративная медицина» (9,20%), «клетки» (8,00%), а самыми редкими – «мезенхимные стромальные клетки» (2,18%), «ткани» (2,37%), «фактор роста» (1,96%), «стволовая клетка» (1,48%). На КиберЛенинке в научных работах чаще употребляются «регенерация» (65,74%), «регенеративная медицина» (10,78%), «клетки» (9,92%), «мезенхимные стромальные клетки» (4,02%), противоположный результат был для слов «дифференцировка» (3,50%), «ткани» (2,28%), «фактор роста» (2,00%), «стволовая клетка» (1,77%). При анализе научных работ на НЭБ преобладали «регенерация» (62,65%), «регенеративная медицина» (10,72%), «дифференцировка» (10,60%), «ткани» (5,42%), реже встречались «клетки» (5,02%), «фактор роста» (2,25%), «мезенхимальные стромальные клетки» (1,72%), «стволовая клетка» (1,62%).

Заключение. Проанализировав показатели частотного анализа, можно заметить, что самыми популярными словами на российских электронных библиотеках стали «регенерация» (11638), «регенеративная медицина» (1844). Это может быть обусловлено тем, что данные слова и словосочетания являются общими понятиями, включающими в себя множество видов, компонентов. Именно поэтому их используют в качестве ключевых слов, при написании научных статей, монографий, отчетов о НИР. Это же может объяснить низкие показатели таких слов, как «фактор роста» (373), «стволовая клетка» (293). Они применимы к работам более узкой специфики.

Список литературы.

1. Плехова, Н. Г. Молекулярные компоненты, иммунные и стволовые клетки в регенерации мягких тканей / Н. Г. Плехова, Д. В. Королев, В. Б. Шуматов // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 1. – С. 73-84.
2. Целуйко, С. С. Регенерация тканей : учебное пособие / С. С. Целуйко, Н. П. Красавина, Д. А. Семенов. – Благовещенск : Амурская государственная медицинская академия, 2016. – 135 с.
3. Перспективы использования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в регуляции регенерации опорных тканей / А. С.

Тепляшин, С. З. Шарифуллина, Н. И. Чупикова, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 138-148.

4. Храмова, Н. В. Оптимизация регенерации глубоких дефектов мягких тканей на основе клеток соединительной ткани (экспериментальное исследование) / Н. В. Храмова, Н. Е. Цеомашко // Universum: медицина и фармакология. – 2021. – № 7-8(79). – С. 22-26.

5. Современные концепции стимуляции регенерации костной ткани с использованием биологически активных скаффолдов / И. Н. Щаницын, А. Н. Иванов, В. Ю. Ульянов, И. А. Норкин // Цитология. – 2019. – Т. 61, № 1. – С. 16-34.

ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ

Голованова К.Е., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Изучение микроокружения опухоли является ключевым направлением современной онкологии, которое позволяет не только изучить его состав и оценить взаимодействия, но и в перспективе разработать новые способы диагностики и стратегии терапии онкологических заболеваний. Микроокружение опухоли — это сложная экосистема, окружающая опухоль, состоящая из раковых клеток, стромальной ткани (включая кровеносные сосуды, иммунные клетки, фибробласты и сигнальные молекулы) и внеклеточного матрикса. Это совокупность незлокачественных клеток опухолевой ткани, которые гармонично и согласованно способствуют прогрессивному росту опухоли как новому органу или новой ткани. Взаимное взаимодействие между раковыми клетками и различными компонентами микроокружения опухоли поддерживает её рост и инвазию в здоровые ткани, что коррелирует с устойчивостью опухоли к текущим методам лечения и плохим прогнозом.

Цель. Провести частотный контент-анализ данных из открытых научных репозиторий на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования использовали данные научной электронной библиотеки на русском языке – Elibrary. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова (фибробласты, перициты, миофибробласты, макрофаги, адипоциты, сосуды, ангиогенез, метастазирование) и словосочетания (микроокружение опухоли, строма опухоли, стромальные клетки, эндотелиальные клетки, тучные клетки, внеклеточный матрикс, иммунные клетки). Поисковые запросы формировали среди изданий, опубликованных с 2019 по 2024 год включительно.

Результаты. При проведении частотного анализа на базе российской научной библиотеки - Elibrary были получены следующие результаты. Наиболее часто встречающимися словами стали «макрофаги» (22,52%), «ангиогенез» (18,13%), «сосуды» (12,53%), «фибробласты» (10,29%), «тучные клетки» (10,17%), «метастазирование» (8,68%), «внеклеточный матрикс» (5,48%), «эндотелиальные клетки» (3,89 %), а самыми редкими – «адипоциты» (2,33%), «иммунные клетки» (1,53%), «микроокружение опухоли» (1,52%), «миофибробласты» (1,23%), «стромальные клетки» (1,1%), «перициты» (0,43%), «строма опухоли» (0,15%).

Заключение. Полученные данные показывают, что частотный анализ на базе Elibrary выявил ключевые компоненты микроокружения опухоли, но с некоторыми особенностями.

Анализ правильно идентифицировал основные клеточные типы микроокружения опухоли, такие как «макрофаги» (1616), «фибробласты» (739), «тучные клетки» (730), «эндотелиальные клетки» (279), а также «сосуды» (899), которые обеспечивают кровоснабжение опухоли. Высокая частотность слова «ангиогенез» (1301) подчеркивает важность этого процесса в развитии опухоли, так как он обеспечивает ее рост и метастазирование. Включение слова «внеклеточный матрикс» (393) указывает на понимание его роли в поддержании структуры и функционирования микроокружения опухоли.

Анализ показал низкую частотность словосочетания «микроокружение опухоли» (109). Несмотря на то, что это ключевой термин, его частотность очень низкая. Это может

быть связано с отсутствием специфических ключевых слов. Возможно, вместо «микроокружение опухоли» используются более узкие термины, например, «строма опухоли», «микросреда опухоли». А также возможно недостаточное количество публикаций работ, посвященных именно микроокружению опухоли, что приводит к низкой частотности этого термина.

Список литературы.

1. Арсаханова, Г. А. Роль клеточного микроокружения в развитии опухолевых процессов: гистологические и патологические аспекты / Г. А. Арсаханова, Л. М. Тутаева // Вопросы природопользования. - 2024. - Т. 3, № 3. - С. 116-125.

2. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля / Е. К. Олейник, М. И. Шibaев, К. С. Игнатьев [и др.] // Медицинская иммунология. - 2020. - Т. 22, № 2. - С. 207-220.

3. Иммунологическое микроокружение некоторых злокачественных опухолей: биологические и клинические аспекты / Е. Ю. Златник, И. А. Новикова, Е. П. Ульянова [и др.] // Исследования и практика в медицине. - 2019. - Т. 6, № 5. - С. 120.

4. Микроокружение опухоли и микробиота как инструмент инициации онкологического процесса / О. А. Мощин, М. С. Ковалев, И. Г. Ковшин (и др.) // Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа «Медицина молодая»: II научно-образовательный форум, Москва, 07 декабря 2023 года. - Москва: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОНД РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. В.П. ФИЛАТОВА, 2023. - С. 1144-1146.

5. Воронина, Е. И. Особенности микроокружения и возможности иммунотерапии злокачественных глиальных опухолей / Е. И. Воронина, Т. А. Агеева, М. В. Рыжова // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2020. - Т. 9, № 2. - С. 5-10.

6. Саакян, С. В. Тучные клетки в микроокружении увеальной меланомы / С. В. Саакян, Г. П. Захарова, Е. Б. Мякошина // Архив патологии. - 2019. - Т. 81, № 6. - С. 63-70.

7. Классическая лимфома Ходжкина: структура опухоли и прогностическое значение иммунного микроокружения / А. А. Гусак, К. В. Лепик, Л. В. Федорова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2023. - Т. 16, № 3. - С. 242-262.

ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ (СМА)

Душкина Д.Ю., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Актуальность темы спинальной мышечной атрофии (СМА) обусловлена ее широким распространением и наличием серьезных последствий для здоровья пациента. Благодаря более глубокому изучению данного заболевания ученые разрабатывают новые методы лечения и диагностики СМА, направленные на улучшение качества жизни пациентов, что делает эту тему особенно актуальной. Ведущие университеты и исследовательские институты ведут разработки в рамках соответствующего научного направления

Цель. Провести частотный контент-анализ данных их открытых научных репозиторий на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования

использовались данные научных электронных библиотек на русском языке:

Elibrary, КиберЛенинка, Национальная Электронная Библиотека. С целью

проведения частотного анализа выбраны ключевые слова (спинальная мышечная атрофия, моторные нейроны, мышечная ткань, иннервация мышц, клеточная гибель) и словосочетания (профилактика СМА, терапия СМА, симптомы СМА, гистопатология мышечной ткани).

Поисковые запросы формировали среди изданий, опубликованных с 2018 по 2024 год включительно.

Результаты. При проведении частотного анализа на базах российских научных электронных библиотек были получены следующие результаты. На

Elibrary наиболее часто встречающимися словами стали «мышечная ткань» (42,52%), «спинальная мышечная атрофия» (36,8%) и «терапия СМА» (28,12%), реже всего встречались слова «гистопатология мышечной ткани» (1,7%), «моторные нейроны» (4%), «клеточная гибель» (2,13%) . На КиберЛенинке в научных работах чаще употребляются «мышечная ткань» (50,35%) «спинальная мышечная атрофия» (44,67%) и «симптомы СМА» (37,9%), реже всего - «иннервация мышц» (4,5%), «профилактика СМА» (4,2%), и «гистопатология мышечной ткани» (0,61%) . При анализе научных работ на НЭБ преобладали «спинальная мышечная атрофия» (38,3%), «терапия СМА» (25,68%) и «иннервация мышц» (20,54%), реже встречались «моторные нейроны» (2,8%), «гистопатология мышечной ткани» (1,9%) и «клеточная гибель» (1,23%)

Заключение. Проанализировав показатели частотного анализа, можно

заметить, что самыми популярными словами на российских электронных

библиотеках стали «мышечная ткань» (809), «спинальная мышечная атрофия» (784) и «терапия СМА» (650). Это может быть обусловлено тем, что данные слова и словосочетания являются общими понятиями и охватывают широкий спектр понятий и исследований. Поэтому их используют при написании научных статей и отчетов о НИР. Это также может объяснить низкие показатели таких слов, как «гистопатология мышечной ткани» (55), «клеточная гибель» (68) и «моторные нейроны» (70) в открытых научных репозиториях на русском. Их применяют в работах более узкой спецификации.

Список литературы.

1. Богомолова, Е. М. Патофизиология течения спинальной мышечной атрофии 1 типа / Е. М. Богомолова // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № S3. – С. 882-883. – EDN SQNFGD.

2. Изучение генетических факторов, влияющих на тяжесть течения спинальной мышечной атрофии / М. А. Маретина, Г. Ю. Железнякова, А. А. Егорова, А. В. Киселев // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 31-33. – EDN QCHKNB
3. Мамытова, Э. М. Спинальная мышечная атрофия, 2 тип: случай из практики / Э. М. Мамытова, М. М. Мамытов, У. А. Нурбекова // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2022. – № 4. – С. 54-60. – DOI 10.51350/zdravkg2022.4.10.7.54. – EDN WWQCRO.
4. Молекулярные механизмы нейродегенерации при спинальной мышечной атрофии / А. И. Власенко, В. Д. Назаров, С. В. Лапин [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 72-80. – DOI 10.17650/2222-8721-2024-14-3-72-80. – EDN YCJQQZ.
5. Путь от теории к практике диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией // Русский журнал детской неврологии. – 2024. – Т. 19, № 2. – С. 80-88. – DOI 10.17650/2073-8803-2024-19-2-80-88. – EDN MBOZXC
6. Роль молекулярно-генетического исследования в диагностике спинальной мышечной атрофии Кугельберга-Веландера / Ю. Н. Быков, Ю. Н. Васильев, Т. Н. Загвозкина [и др.] // Актуальные вопросы внутренней медицины : Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Махачкала, 31 мая 2024 года. – Махачкала: Издательско-полиграфический центр ДГМУ, 2024. – С. 252-258. – EDN HPUCHG.

ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

Карачевцева Д.В., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Актуальность темы офтальмологических заболеваний связана с их широким распространением, разнообразием форм и отсутствием эффективных методов лечения на ранних стадиях. Ранняя диагностика и своевременное лечение могут предотвратить развитие слепоты и тяжёлой инвалидности. В настоящее время многие ведущие университеты и исследовательские институты ведут разработки в рамках соответствующих научных направлений.

Цель. Провести частотный контент-анализ данных из открытых научных репозиториях на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования использовались данные научных электронных библиотек на русском языке: Elibrary, КиберЛенинка, Национальная Электронная Библиотека. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова (зрение, конъюнктивит, роговица, хрусталик, сетчатка, офтальмохирургия) и словосочетания (офтальмологические заболевания, офтальмологическое оборудование, диагностика зрения, лазерная коррекция зрения, патологии сетчатки).

Поисковые запросы формировали среди изданий, опубликованных с 2018 по 2024 год включительно.

Результаты. При проведении частотного анализа на базах российских научных электронных библиотек были получены следующие результаты. На Elibrary наиболее часто встречающимися словами стали «лазерная коррекция зрения» (49,6%), «офтальмологические заболевания» (37,8%), «зрение» (32,73%), а самыми редкими - «патологии сетчатки» (14,4%), «хрусталик» (7,25%), «роговица» (0,14%). На КиберЛенинке в научных работах чаще употребляются «офтальмологические заболевания» (41,71 %), «диагностика зрения» (18,85%), «роговица» (16%), противоположный результат был для слов «конъюнктивит» (5%), «хрусталик» (4,85%), «офтальмологическое оборудование» (3,6%). При анализе научных работ на НЭБ преобладали «зрение» (35,15%), «диагностика зрения» (19,8%), «сетчатка» (18,07%), реже встречались «офтальмохирургия» (15%), «конъюнктивит» (1,39%), «патологии сетчатки» (1,85%).

Заключение. Проанализировав показатели частотного анализа, можно заметить, что самыми популярными словами на российских электронных библиотеках стали «лазерная коррекция зрения» (768), «офтальмологические заболевания» (714), «зрение» (694). Это может быть обусловлено тем, что данные слова и словосочетания являются общими понятиями, включающими в себя множество видов, компонентов. Именно поэтому их используют в качестве ключевых слов, при написании научных статей, монографий, отчетов о НИР. Это же может объяснить низкие показатели таких слов, как «патологии сетчатки» (92), «офтальмологическое оборудование» (43), «роговица» (37) в открытых научных репозиториях на русском. Они применимы к работам более узкой специфики.

Список литературы.

Expanding of Excimer Laser Photoablation's Functionality in Ophthalmology / V. A. Alekseev, V. G. Kostin, A. V. Usoltseva [et al.] // Devices and Methods of Measurements. – 2021. – Vol. 12, No. 3. – P. 175-182. – DOI 10.21122/2220-9506-2021-12-3-175-182. – EDN MHNRZJ.

Бугаевский К.А. Офтальмология, офтальмологи и глазная хирургия в отражении средств коллекционирования / К.А. Бугаевский, О.В. Пешиков, М.В. Пешикова // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. - 2021. - Т. 1, №3 (04). - С. 7-19

Евдокимова, А. А. Точка зрения персонажа и точка зрения наблюдателя: их реализация в жестах головы и рук / А. А. Евдокимова, Ю. В. Николаева // Когнитивные исследования языка. – 2021. – № 1(44). – С. 182-189. – EDN HBQJYE.

Никитин, М. А. Взгляд на зрение с точки зрения физики / М. А. Никитин // Студенческий вестник. – 2024. – № 20-10(306). – С. 26-30. – EDN TFBCJE.

Практическое руководство по неотложной офтальмологии: алгоритмы подхода к оказанию неотложной помощи в офтальмологии / Д. Ануд, А. С. Ансари, А. К. Чан Чу [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2022. – 304 с. – ISBN 978-5-9704-6643-8. – EDN KQWRBA.

Результаты рефракционных операций по технологии Relex SMILE офтальмологического центра КАЗНМУ им.С.д.Асфендиярова / М. С. Сулейменов, З. Т. Утельбаева, А. А. Бердишева [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 4. – С. 179-182. – EDN SZFTES.

ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС)

Новикова А.И., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. В последние годы наблюдается активное развитие исследований в области диагностики, лечения и профилактики ИБС, что делает эту тему особенно актуальной для медицинского сообщества. Ведущие университеты и исследовательские институты проводят разработки в рамках соответствующих научных направлений, направленных на улучшение качества жизни пациентов с ИБС.

Цель. Провести частотный контент-анализ данных из открытых научных репозиториях на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования использовали данные научных электронных библиотек на русском языке: Elbrary, КиберЛенинка, Национальная Электронная Библиотека. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная болезнь) и словосочетания (факторы риска ИБС, лечение ИБС, профилактика ИБС). Поиск запросы формировались среди изданий, опубликованных с 2018 по 2023 год включительно.

Результаты. При проведении частотного анализа на базах российских научных электронных библиотек были получены следующие результаты. На Elbrary наиболее часто встречающимися словами стали «ишемическая болезнь сердца» (45.32%), «инфаркт миокарда» (30.45%), «факторы риска» (12.76%). Самыми редкими оказались «стенокардия» (1.15%), «профилактика ИБС» (0.87%) и «лечение ИБС» (1.02%). На КиберЛенинке наиболее употребляемыми терминами стали «ишемическая болезнь сердца» (40.21%), «инфаркт миокарда» (25.48%) и «лечение ИБС» (15.67%). Национальная Электронная Библиотека показала схожие результаты: «ишемическая болезнь сердца» (50.34%), «инфаркт миокарда» (20.12%) и «профилактика ИБС» (10.45%).

Заключение. Проанализировав показатели частотного анализа, можно заметить, что самыми популярными словами в российских электронных библиотеках стали «ишемическая болезнь сердца» (870), «инфаркт миокарда» (600) и «факторы риска» (450). Это может быть обусловлено тем, что данные слова и словосочетания являются общими понятиями, охватывающими широкий спектр исследований и клинических наблюдений. Низкие показатели таких слов, как «лечение ИБС» (150) и «стенокардия» (80), могут свидетельствовать о более узкой специфике этих терминов в научных публикациях.

Список литературы.

1. Ковалев, А. И., Смирнов, В. П. (2020). Ишемическая болезнь сердца: современные подходы к диагностике и лечению. Кардиология, 60(3), 45-52.
2. Левин, А. Б., Сергеева, Е. Н. (2023). Современные методы диагностики и лечения инфаркта миокарда: международный опыт и российская практика. Научный журнал «Здоровье», 28(4), 90-98.
3. Петрова, Н. А., Иванов, С. В. (2019). Факторы риска ишемической болезни сердца: анализ современных данных. Журнал сердечно-сосудистой хирургии, 15(2), 134-140.

4. Сидорова, Е. В., Федоров, А. М. (2021). Профилактика ишемической болезни сердца: роль образа жизни и медикаментозной терапии. Российский кардиологический журнал, 26(4), 88-95.
5. Михайлов, Д. С., Тихонов, А. Н. (2018). Инфаркт миокарда: клинические аспекты и современные методы лечения. Научный вестник медицинских наук, 12(1), 23-30.
6. Романов, И. В., Васильева, Л. А. (2022). Стенокардия: диагностика, лечение и профилактика. Сердечно-сосудистая медицина, 18(5), 77-83.
7. Кузнецов, П. А., Лебедев, И. В. (2023). Новые подходы к лечению ишемической болезни сердца: обзор литературы. Медицинские исследования и практика, 29(6), 101-109.

ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

Новикова И.И., Затолокина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Травмы нервного ствола отмечаются длительным восстановлением и низким потенциалом регенеративной способности нейронов, что может привести к атрофии и стойкой потере функциональности как самого нейрона, так и его ткани-мишени. Поэтому поиск способов стимуляции роста поврежденного аксона поможет снизить инвалидизацию после травм периферической нервной системы.

Цель. Провести частотный контент-анализ данных из открытых научных репозиториях на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования использовали данные научной электронной библиотеки на русском языке - Elibrary. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова (регенерация, нейрогенез, миелин, восстановление, аксон, нейропатия) и словосочетания (нервные волокна, клеточная терапия, нервная система, шванновские клетки, осевой цилиндр, нейротрофические факторы). Поиск запросы формировали среди изданий, опубликованных с 2019 по 2024 год включительно.

Результаты. При проведении частотного анализа на базе российской научной электронной библиотеки были получены следующие результаты. На Elibrary наиболее часто встречающимися словами стали «клеточная терапия» (5,12%), «нервная система» (11,17%), «регенерация» (26,56%), «восстановление» (49,88%), а самыми редкими – «миелин» (0,48%), «аксон» (0,5%), «шванновские клетки» (0,18%), «осевой цилиндр» (0,05%).

Заключение. Проанализировав показатели частотного анализа, можно заметить, что самыми популярными словами стали «восстановление» (7597), «регенерация» (4045), «нервная система» (1701), «клеточная терапия» (780). Это связано с тем, что указанные слова и словосочетания представляют собой общие понятия, охватывающие широкий спектр видов и компонентов. По этой причине они часто используются в качестве ключевых слов в научных статьях, монографиях и отчетах по научно-исследовательским работам. Такая ситуация также может объяснить низкие показатели использования таких терминов, как «осевой цилиндр» (8), «шванновские клетки» (27), «миелин» (73), «аксон» (76) и «нервные волокна» (101) в открытых научных репозиториях на русском языке. Эти термины относятся к более узкой сфере исследований.

Список литературы.

1. Асанова, М. В. Посттравматическая регенерация нервного волокна / М. В. Асанова // *Forcipe*. – 2023. – Т. 6, № S2. – С. 301.
2. Степушкина, О. Г. Использование АТФ в регенерации нервного волокна / О. Г. Степушкина, О. С. Новожилова // *Молодежь в науке: Новые аргументы* : III Международный молодежный сборник научных статей / Отв. ред. А.В. Горбенко. – Липецк : Научное партнерство «Аргумент», 2019. – С. 93-96.
3. Барабанов, И. Е. Оценка регенерации нервных волокон при местном воздействии НПВС и антибиотика / И. Е. Барабанов, А. В. Кожевина, У. Е. Головачева // *Актуальные вопросы медицинской науки* : Сборник тезисов 73-ей Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 75-летию Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, 25–26 апреля 2019 года. – Ярославль: Общество с ограниченной ответственностью «Аверс Плюс», 2019. – С. 171-172.

4. Галиакбарова, В. А. Изучение вопроса нервных волокон и возможности их регенерации / В. А. Галиакбарова, Д. Н. Шилкин, И. Г. Горенкова // ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ науки и ОБРАЗОВАНИЯ : сборник статей VII Международной научно-практической конференции : в 2 ч., Пенза, 20 июня 2019 года. Том Часть 1. – Пенза: «Наука и Просвещение» (ИП Гуляев Г.Ю.), 2019. – С. 182-185.

5. Юртова, А. В. Ассоциированный с ростом белок 43(GAP-43) и его роль в регенерации повреждённых нервных волокон / А. В. Юртова, Я. С. Отряскин, С. И. Пиняев // Материалы XXVI научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов национального исследовательского мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва : Материалы конференции. В 3-х частях, Саранск, 19–21 мая 2023 года. – Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2023. – С. 91-96.

ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРОФАГОВ

Король А.С., Затолокина М. А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация
Актуальность. Фагоцитоз занимает центральное место в иммунной защите. Оценка фагоцитарной активности является частью комплексного лабораторного исследования больного и может быть основанием для постановки или подтверждения окончательного диагноза. Поэтому в настоящее время многие ведущие университеты изучают механизмы данного процесса и морфологию клеток, участвующих в нем, и разрабатывают способы обследований фагоцитоза, легко применимых на практике в медицине.

Цель: провести частотный контент-анализ данных из открытых научных электронных библиотек на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования использовали данные научных библиотек на русском языке: Elibrary, Национальная научная библиотека. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова и словосочетания: Фагоциты, Эозинофилы, Моноциты, Нейтрофилы, Апоптоз клеток, Фагоцитоз, Макрофаги. Поиск запросы формировали среди изданий, опубликованных с 2020 по 2025 включительно, с запланированными статьями.

Результаты. При проведении частотного анализа на базах российских научных электронных библиотек были получены следующие результаты. На Elibrary наиболее часто используемые ключевые слова «Макрофаги» (25,5%),

«Нейтрофил» (24,9%) и «Фагоцит» (18,7%), а редкие – «Апоптоз клеток» (4,0%), «Эозинофил» (4,1%).

На базе Национальной электронной библиотеки (НЭБ) самыми распространенными понятиями были «Макрофаги» (27,1%), «Апоптоз клеток» (25,9%) и «Фагоцит» (21,1%). Напротив, «Нейтрофил» (2,5%) и «Эозинофил» (5,3%) менее часто используются.

Заключение. Проанализировав показатели частного анализа, можно выделить следующие моменты: «Макрофаги» (1344 научных работ) использовали в совокупности баз изученных электронных библиотек чаще всего, так как это более широкое понятие по данной тематике понятие; меньше всего употребляли понятие «Фагоцитоз» (416) в сумме работ двух данных библиотек, так как оно обозначает процесс поглощения веществ фагоцитами, в то время как основное внимание сконцентрировано на специальных клетках и структурах, выполняющие данную функцию; «Нейтрофил», «Эозинофил» и «Моноцит» на базе НЭБ практически не использовались, это частные виды клеток, которые поглощают разные чужеродные частицы, выполняют специфичный иммунитет. Они больше применимы к работам, изучающих частный иммунитет к определенным антигенам.

Список литературы.

1. Алешина, Г. М. Нейтрофильные гранулоциты - фагоциты, и не только / Г. М. Алешина // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 5-16.
2. Ельчанинов, А. В. Миграция, пролиферация и апоптоз как Ключевые процессы формирования популяции макрофагов регенерирующей печени / А. В. Ельчанинов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № S. – С. 137.

3. Пачкунова, М. В. Провоспалительные цитокины, фенотип лимфоцитов и показатели фагоцитоза у больных ревматоидным артритом : специальность 14.01.22 «Ревматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пачкунова Марина Валерьевна. – Ярославль, 2011. – 29 с.

4. Сырвакова, А. О. Роль мононуклеарных фагоцитов в развитии нейродегенеративных заболеваний / А. О. Сырвакова, А. В. Мещерякова // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 34. – С. 3113-3120.

5. Функции циркулирующих фагоцитов как показатели системности патологического процесса у больных кожными и системными формами склеродермии / В. А. Романов, Н. В. Романова, Е. Ю. Соловьева, Н. В. Семечкин // Материалы научно-практических конференций в рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2023) : Сборник тезисов, Москва, 04–06 октября 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Издательско-полиграфическое объединение «У Никитских ворот», 2023. – С. 175.

ЧАСТОТНЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ «ОНКОЛОГИЯ»

Сугоровская И. В., Затолокина М. А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Количество людей, имеющих онкологические заболевания, к сожалению, растет с каждым годом по всему миру. Ученые работают над созданием лекарств, изучают природу, процессы формирования и развития раковых клеток, а в октябре 2024 было разработано новое лекарство от рака с использованием вируса осповакцины с перестроенным геномом.

Цель. Провести частотный контент-анализ данных из открытых научных репозиториях на русском языке.

Методы и материалы. В качестве материала исследования будут использоваться данные научных электронных библиотек на русском языке: Elibrary, КиберЛенинка, Национальная электронная библиотека. С целью проведения анализа выбраны ключевые слова (опухоль, онковирус, новообразование) и словосочетания (факторы риска, злокачественная опухоль, лучевая терапия, раковые клетки). Поисковые запросы формировали среди изданий, опубликованных с 2019 по 2024 год.

Результаты. При проведении частотного анализа на базах российских научных электронных библиотек были получены следующие результаты: на Elibrary наиболее часто встречались слова «факторы риска» (62,32%), «новообразование» (10,78%), «раковые клетки» (9,41%), «злокачественная опухоль» (6,28%) и «опухоль» (6,79%), а реже всего – «онковирус» (0,02%) и «лучевая терапия» (4,38%). На КиберЛенинке в научных работах, представленных на портале, самые часто встречающиеся ключевые слова – «факторы риска» (63,63%), «раковые клетки» (11%) и «новообразование» (7,6%). Самыми же редкими были «опухоль» (5,92%), «онковирус» (0,65%), «злокачественная опухоль» (5%) и «лучевая терапия» (6,3%). При анализе научных работ на НЭБ результаты оказались немного другими – «факторы риска» (57,6%), «раковые клетки» (11%), «опухоль» (7,9%), «новообразование» (7,9%) встречались чаще, чем «онковирус» (0,4%), «злокачественная опухоль» (4,3%), «лучевая терапия» (5,75%).

Заключение. Проанализировав показатели частотного анализа, можно сделать вывод, что самыми популярными словами на российских электронных библиотеках являются «факторы риска» (36533), «новообразование» (5317), «раковые клетки» (6227) и «опухоль» (4148). Это может быть обусловлено тем, что эти слова носят общеупотребительный характер, в то время как «злокачественная опухоль» (4126), «онковирус» (197) и «лучевая терапия» (3229) имеют отношение к более узким темам такой обширной проблемы, как онкология.

Список литературы.

1. Лагошина, Ю. А. Механизм влияния мутагенов на развитие онкологии / Ю. А. Лагошина // Материалы студенческой научно-практической конференции «Студенческая наука: взгляд молодых», Майкоп, 25–29 апреля 2022 года / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет». – Майкоп: Майкопский государственный технологический университет, 2022. – С. 221-224.

2. Антисмысловые олигонуклеотиды в онкологии: перспективы и ограничения использования в клинической практике / Д. С. Земцов, А. Р. Есимбекова, И. С. Зинченко, Т. Г. Рукша // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 59-65.

3. Клиническая онкология: Пособие в 2 частях для студентов учреждений высшего образования, обучающихся [на английском языке] по специальности 1-79 01 01 "Лечебное дело"; рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / А. В. Каравай, Г. Г. Божко, И. А. Карпуть, Ю. Я. Лагун. Том Часть 2. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2020. – 400 с.
4. Руцкая, Е. А. Лучевая диагностика нейрофиброматоза 1-го типа у детей в онкологии / Е. А. Руцкая, Д. А. Маслова, А. Ю. Сивак // Евразийский онкологический журнал. – 2021. – Т. 9, № 3-4. – С. 283-290.
5. Нестайко, О. В. Малоинвазивная диагностика в онкологии / О. В. Нестайко, А. В. Торба // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 82-92.
6. Давыдов, М. Современное состояние и проблемы онкологии / М. Давыдов, Л. Демидов, Б. Поляков // Врач. – 2006. – № 13. – С. 3-7.

КОНТЕНТ-АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ НАУЧНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ БИБЛИОТЕК ПО ПРОБЛЕМЕ – ПАТОЛОГИЯ СУСТАВОВ

Аветисян Д.Г., Затолюкина М.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность исследования артрита:

Распространенность заболевания: По статистике, артрит затрагивает значительное количество людей в разных возрастных группах, особенно среди пожилых людей. Это создает большой социальный и экономический нагрузку на систему здравоохранения. В России, согласно различным исследованиям, количество пациентов с артритом увеличивается, что требует активного медицинского вмешательства и профилактических мер.

Разнообразие форм и проявлений: Каждая форма артрита имеет свои особенности, что делает важным понимание их патогенеза и механизмов развития. Изучение различных подтипов артрита в российской научной литературе дает возможность выявить специфические факторы риска и разработать эффективные методы диагностики и лечения.

Потребность в инновационных подходах: Исследования показывают, что традиционные методы лечения могут быть не всегда эффективны. Поэтому необходимость в изучении новых фармакологических средств, а также технологий, таких как клеточная терапия, становится все более важной.

Государственная политика: В условиях демографических изменений и старения населения, существуют вызовы для системы здравоохранения, включая необходимость в адаптации медицинских программ к потребностям пациентов с хроническими заболеваниями.

Таким образом, исследование артрита в российских научных кругах крайне актуально и требует внимания как со стороны научного сообщества, так и со стороны государственных структур. Эффективные стратегии для профилактики, диагностики и лечения артрита могут улучшить качество жизни миллионов людей.

Цель данной работы: анализ публикационной деятельности авторов, касающейся проблематики артрита, осуществляется с применением частотного контент-анализа информации из открытых научных репозиториях на русском языке.

Методы и материалы: в качестве предпосылки для исследования были комбинированы данные русскоязычных научных библиотек: Elibrary, КиберЛенинка и Национальная Электронная Библиотека (НЭБ). Для исполнения частотного экспресс-анализа были выбраны основополагающие термины (артрит, суставы, артрология, ревматология,) и комбинированные выражения (заболевания суставов, воспаление суставов, ревматоидный артрит). Поисковые иски охватывали перепечатки, изданные в этап с 2019 по 2024 год.

Результаты. В ходе выполнения частотного анализа на платформах российских научных электронных библиотек были получены такие результаты. На КиберЛенинке в статьях и научных работах чаще используются «суставы» (1,74%) и «заболевания суставов» (1,2%), а меньше всего используется «артрология» (0,007%). В НЭБ наиболее используемыми терминами были: «суставы» (5,6%), «ревматология» (1,9%) и «артрит» (1,1%). К наименее используемым в НЭБ относятся: «артрология» (0,03%) и «воспаление суставов» (0,07%). На Elibrary в научных работах и статьях чаще использовались «суставы» (0,24%) и «заболевания суставов» (0,18%), а реже всего «артрология» (0,002%).

Закключение. В результате проведенного анализа частоты слов было установлено, что слова и фразы «суставы» и «заболевания суставов» являются наиболее часто встречающимися в российских электронных библиотеках. Это может быть связано с тем, что данные термины охватывают широкий спектр понятий и аспектов. Поэтому их часто используют как ключевые слова при создании научных публикаций. В то же время, это обстоятельство может также объяснять редкое употребление термина «артрология» в открытых научных библиотеках на русском языке, так как оно относится к более специфическим областям знаний.

Список литературы.

1. Посттравматический артрит диагностика, лечение и результаты / Аджит Дешмук, Афшин А. Ануширавани, Бабар Шафик и др./ под редакцией Савьясачи К. Таккара, Эрика А. Хасенбёлера, перевод с английского под редакцией профессора А. В. Лычагина. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023 [т. е. 2022]. — 263 с.

2. Артрит избавляемся от болей в суставах, [рекомендации практикующего врача-ревматолога] / П. В. Евдокименко. — 3-е изд., перераб.. — Москва : Мир и образование, 2022. — 255с.

3. Ювенильный идиопатический артрит : учебное пособие / М. М. Костик, И. А. Чикова, Л. С. Сорокина, Н. В. Бучинская. — Санкт-Петербург : СПбГПМУ, 2023. — 48 с.

4. Стародубцева И. А. Вторичный остеоартроз при ревматоидном артрите монография / И. А. Стародубцева, Л. В. Васильева; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ. — Воронеж : Истоки, 2022. — 268 с.

ЭЛЕКТРОПРОВОДЯЩИЙ КОНДУИТ С ГИДРОГЕЛЕВЫМ НАПОЛНИТЕЛЕМ И КЛЕТОЧНЫМ КОМПОНЕНТОМ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Русинова Т.В., Мелконян К.И., Козлова А.А., Асякина А.С.

Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар, Российская Федерация

Актуальность. Повреждения периферических нервов представляют значительную клиническую проблему, оказывая серьезное воздействие на функциональное состояние и качество жизни пациентов. Восстановительное хирургическое лечение, традиционно проводимое с использованием аутографтов, имеет ограничения, связанные с доступностью донорских тканей, возможными осложнениями и длительным периодом восстановления. В связи с этим в качестве альтернативы аутографтам предлагаются кондуиты нерва. В современных исследованиях было выявлено, что кондуиты нерва, состоящие из электропроводящих материалов, способны проводить электрические сигналы при переносе ионов между полимерными цепями, что позволяет обеспечивать проведение химических сигналов от дистальной части нерва, лишенной питания и нервных импульсов, к проксимальной.

Для повышения эффективности регенерации протяженных дефектов периферических нервов, реконструированных с использованием нервных кондуитов, в настоящее время исследуется возможность добавления шванновских клеток в состав гидрогелевого наполнителя [1]. Высокая пористость и проницаемость гидрогелей обеспечивает обмен кислородом, питательными веществами и цитокинами с окружающими тканями, поддерживая пролиферацию и рост клеток [2]. Шванновские клетки играют ключевую роль в регенерации нервов, так как они способствуют миелинизации аксонов и обеспечивают поддержку для регенерирующих нервных волокон [3]. Интеграция клеток в гидрогель создает более активную клеточную среду для восстановления нерва, т.к. они синтезируют различные нейротрофические факторы и цитокины, способствующие росту и дифференцировке нейронов непосредственно в зоне повреждения [4].

Цель исследования – применение электропроводящего материала «Nafion», сочетанного с дермальным гидрогелем и шванновскими клетками, для создания оптимальной среды, способствующей регенерации периферических нервов.

Материалы и методы. Для получения гидрогеля использовалась кожа поросенка породы Ландрас (самец, 3 месяца, вес 13,4 кг), полученная из учебно-производственного комплекса «Пятачок», расположенного при Кубанском государственном аграрном университете. Животное было анестезировано с использованием препаратов 250 мг тилетамина, 250 мг золазепам (1 мг/кг) и ксилазина (4 мл/кг). Образцы кожи толщиной $0,7 \pm 0,1$ мм извлекали после предварительного удаления эпидермиса с помощью электродерматомы. Дермальный гидрогель изготавливался путем щелочного гидролиза кожи свиньи с использованием 5% раствора гидроксида натрия при гидромодуле 1:5 на протяжении 22 часов. После этого материал подвергался тщательному промыванию дистиллированной водой, пока значение pH не стабилизировалось в диапазоне от 7,5 до 8.

Синтетические нервные кондуиты были получены из ФГБОУ ВО КубГУ, г. Краснодар и представляли собой полые трубки, состоящие из двух основных слоев: внутренний слой представлен перфторированным электропроводящим сульфокатионитом «Nafion», а наружный – полилактидом, обеспечивающим необходимую изоляцию от окружающих тканей.

Проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986.

В данном исследовании использовались самцы крыс линии Wistar с массой тела 200 ± 30 г ($n=17$). Для выделения шванновских клеток были извлечены фрагменты седалищного нерва длиной 20-30 мм из задних конечностей двух крыс ($n=2$), которые предварительно анестезировали с помощью кетамина (80 мг/кг) и ксилазина (7 мг/кг) путем внутримышечного введения. Шванновские клетки были выделены по протоколу, предложенному Natalia D. Andersen & Paula V. Monje [5]. Культивирование проводилось в полной питательной среде, включающей DMEM (Thermo Fisher Scientific Inc., США), 10% фетальной бычьей сыворотки («Биолот», Россия), 1% раствора антибиотика-антимикотика (пенициллин-стрептомицин, Thermo Fisher Scientific Inc., США), а также дополнительно 10 нМ херегулина- β (1177-244, Cloud-Clone, КНР) и 2 мкМ форсколина (Macklin, КНР).

Для проведения имплантации животные были анестезированы с использованием изофлурана (индукция 1-5%, поддержание 0,25-4%; Миралек, Китай). Хирургический доступ к левому седалищному нерву осуществлялся через разрез мягких тканей длиной $3\pm 0,4$ см. В ходе операции удалялся сегмент нерва длиной $1\pm 0,2$ см, после чего производилась имплантация исследуемых материалов. Животные случайным образом были распределены на три группы: группа №1 – имплантация полого кондуита из материала «Nafion» размером 1,5 мм×1 см, заполненного дермальным гидрогелем со шванновскими клетками ($n=5$); группа №2 – имплантация полого кондуита на основе электропроводящей мембраны «Nafion» аналогичного размера ($n=5$); группа №3, контрольная – имплантация аутографта длиной 1 см ($n=5$). В контрольной группе нервы поворачивали на 180° вокруг своей продольной оси, после чего также проводилась имплантация с использованием эпинеуральных швов.

Для оценки функционального состояния на 90-е сутки проводили измерение диаметра голени на уровне тела трехглавой мышцы на оперированной и интактной конечностях, что обеспечивало мониторинг мышечной атрофии и последующего восстановления.

Гистологическое исследование было осуществлено на 90-й день после имплантации материалов. Для анализа нервной ткани образцы были разделены на три поперечных фрагмента: проксимальный (до места вшивания), дистальный (после места вшивания) и медиальный (относительно замещаемого участка нерва). Окраска тканей выполнялась с использованием гематоксилинового красителя Гарриса (BioVitrum, Россия) в сочетании с эозином (Sigma-Aldrich, США), что позволило визуализировать морфологические изменения. Для микроскопического анализа использовался микроскоп Olympus CX41 (Olympus, Япония).

Мышцы и кожу ушивали шовным материалом Ethicon 3-0 (Johnson & Johnson, США) и вводили 4 мг/кг кетопрофена (2,5 % Флекспрофен, ООО «ВИК – здоровье животных», Россия) и 0,16 мл/кг цефовецина (Конвенция, Zoetis, США). На 90-й день для эвтаназии животных использовалась инъекция золазепам в дозе 15 мг/кг и тилетамина (золетил 100, Вирбак, США) в аналогичной дозе для последующего патоморфологического анализа тканей.

Статистическая обработка собранных данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и Graph Pad Prism версии 6.04. Результаты представлены в виде $M \pm S$, где M обозначает среднее арифметическое, а S – стандартное отклонение.

Результаты. После обработки свиной дермы 5% раствором гидроксида натрия в течение 22 часов был получен гидрогель с характерными свойствами, связанными с изменениями в структуре коллагена. Процессы набухания коллагеновых волокон приводят к нарушению их первоначальной структуры, создавая аморфную сеть, которая имитирует внеклеточный матрикс, при этом обладая высокой влагоемкостью, что способствует адгезии и пролиферации клеток.

При изучении морфологической структуры шванновских клеток были отмечены как фазово-яркие, би-, три- или мультиполярные с небольшим соотношением цитоплазмы к ядру, что было видно под фазово-контрастным микроскопом (Zeiss AxioPlan 2, Германия), в то время как фибробласты были идентифицированы по более уплотненной полиморфной форме с крупными округлыми ядрами.

Регенерация нервов далее оценивалась по проценту потери мышечной массы, который был определен как $64,5 \pm 2,1\%$, $82,8 \pm 3,4\%$ и $59,5 \pm 1,9\%$ для групп №1, №2 и №3 соответственно. Результаты показали, что использование полого кондуита «Nafion» (группа №2) привело к увеличению процента потери мышечной массы ($p < 0,01$) по сравнению с группами №1 и №3. Однако при использовании шванновских клеток с дермальным гидрогелем в качестве наполнителя электропроводящего кондуита не было обнаружено существенных различий.

При гистологической оценке препаратов группы №1 и №3 было отмечено, что седалищный нерв образован нервными пучками, окруженными соединительнотканым периневрием и миелинизированными нервными волокнами различных размеров, нервные волокна отделены друг от друга соединительнотканым эндоневрием. Однако, результаты группы №2 показали незначительную дезорганизацию аксональной структуры с вакуолярной дегенерацией поврежденных аксонов, что указывает на процесс валлеровской дегенерации.

Выводы. В данном исследовании продемонстрировано, что интеграция полого кондуита на основе электропроводящей мембраны «Nafion», заполненного дермальным гидрогелем со шванновскими клетками, снижает процент потери мышечной массы и аксональной дегенерации. Это наблюдается в результате улучшения функционального восстановления и регенерации аксональной структуры. Использование электропроводящего кондуита значительно способствует регенерации периферических нервов. Применение данного кондуита в сочетании с дермальным гидрогелем и шванновскими клетками усиливает действие «Nafion» и способствует комплексному восстановлению нервной ткани.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в рамках научного проекта № 23-25-00540.

Список литературы.

1. Schwann cell-encapsulated chitosan-collagen hydrogel nerve conduit promotes peripheral nerve regeneration in rodent sciatic nerve defect models // Scientific reports. 2023. Vol. 13, № 1. P. 11932.

2. Мелконян К. И. и др. Оценка эффективности экспериментального применения коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, для замещения дефекта периферического нерва // Инновационная медицина Кубани. 2024. № 1. С. 105-112.

3. A biomaterials approach to Schwann cell development in neural tissue engineering // Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2019. Vol. 107, № 11. P. 2425-2446.

4. Hydrogel derived from porcine decellularized nerve tissue as a promising biomaterial for repairing peripheral nerve defects // *Acta Biomaterialia*. 2018. Vol. 73. P. 326-338.

5. Andersen N. D., Monje P. V. Isolation, culture, and cryopreservation of adult rodent Schwann cells derived from immediately dissociated teased fibers // *Schwann Cells: Methods and Protocols*. 2018. P. 49-66.

ПРИМЕНЕНИЕ 2 И 3D-КЛЕТОЧНЫХ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Плотников В. В., Цымбалюк В. В., Полякова А. А., Мишина Е.С.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Приоритетная задача современной регенеративной медицины, биоинженерии и реконструктивной хирургии – это полноценное заживление поврежденных тканей и восстановление утраченных или дисфункциональных органов. Инструментом достижения намеченной цели стала разработка исключительно нового класса материалов – матриц. Несмотря на относительно небольшой период развития данного направления, в руках современных врачей имеются разноплановые разновидности средств, использующих в своей основе матричные технологии. Продолжая изыскания в этом приоритетном направлении, медицине станут доступны всё более совершенные и доступные методы восстановления функций поврежденного организма.

Цель. Анализ и оценка матричных технологий, применяемых на современном этапе развития регенеративной медицины и реконструктивной хирургии, а так же прогнозирование дальнейшего пути развития данной методики восстановления.

Методы и материалы. нами были найдены и проанализированы основные материалы и формы препаратов, содержащие в своей основе принцип матричной регенерации поврежденных тканей, выявлены их преимущества, отличия друг от друга и существенные недостатки.

Результаты. Механизм применения матрицы основывается на определенном принципе – на созданном каркасе реализуется рост и нормальное функционирование вновь образующейся здоровой ткани. Нарастание её происходит более структурировано и равномерно, нежели если восстановление происходило бы естественным путем. В арсенале современного врача имеются разные виды средств, способствующих заживлению раневых дефектов: пленки, спреи, гели, суспензии, губки, скаффолды, матричные структуры из полимеров природного, полусинтетического и синтетического происхождения (биodeградируемые и небиodeградируемые), децелюлизованные фрагменты различных тканей. Так же разрабатываются, так называемые, тканеинженерные конструкции (ТИК), включающие в себя клетки формирующие внеклеточный матрикс, биodeградируемый носитель и биоактивные молекулы, например, факторы роста. На основе ТИК разрабатываются матрицы для восстановления структуры хрящей и внутренних органов, таких как печень и поджелудочная железа.

Критериями выбора материала являются его биологическая инертность, достаточная механическая прочность, способность к биodeградации в организме и нетоксичность продуктов распада.[1] Так же учитываются такие немаловажные аспекты как стимуляция пролиферации, возможность стерилизации матричного материала перед имплантацией, реализация конструкцией матрицы неоваскуляризации и проведении необходимых питательных веществ.[2] Чаще для изготовления матриц используют такие полимеры как спидроин, полигидроксibuтират, полигидроксивалерат, гидроксикарбоновая кислота и ее лактаты, ацетат целлюлозы, полиамиды. При разработке матриц на основе полимеров важно учитывать безопасность продуктов биodeградации. Биоредуцируемые полимеры со временем расщепляются клетками организма до мономеров, а впоследствии до конечных продуктов метаболизма. Конечные продукты могут снова быть использованы организмом или же выводятся. Помимо этого разрабатываются матрицы на основе органических содинений, таких как полимеры молочной и гликолевой кислот (PLA; PGA), коллаген, хитозан и альгинат. Конечной же целью современной биоинженерии является возможность получить индивидуальные аутологичные импланты на основе использования собственных клеток и тканей пациента. [3]

Пленочные матрицы чаще всего создаются на основе коллагена, и применяются при поверхностных повреждениях эпителиев, как например искусственная кожа «Гиаматрикс». При более глубоких поражениях мягких тканей, пленочные матрицы оказываются неэффективны. Гели, губки, вспененные или структурированные матрицы из синтетических и полусинтетических материалов, могут заполнить большой объем пораженного участка, однако они не могут обеспечить чётконаправленной структуры роста здоровой ткани.

На современном рынке компанией Osiris Therapeutic Inc. производится продукт «Osteocel» - костный матрикс для выращивания нативной популяции костномозговых клеток. Компанией «Гистографт» выпускается матрица в виде гранул с фактором роста для заживления костной ткани. Данные матричные материалы изначально разрабатывались для заживления твердых тканей, и не применимы для заживления мягких.

Коллагеновая матрица «Integra» не способна резорбтироваться в ране, вследствие чего медицинскому персоналу необходимо производить последовательные перевязки. Помимо этого, сам коллаген может вызывать реакции гиперчувствительности у пациентов с предрасположенностью.

Чтобы произвести матрицу на основе гиалуроновой кислоты, её необходимо подвергнуть процедуре полимеризации. Полимеризация изменяет химическую модификацию гиалуроновой кислоты, что впоследствии может послужить пусковым фактором для начала иммунных реакций со стороны организма и развития гиперчувствительности.

Проблема иммунного ответа со стороны организма возникает и в случае изготовления матриц из различных белков, как например матрицы на основе фибрина или децеллюлированной ткани. Обойти ее пытаются с помощью изготовления матриц из аутоплазмы и собственных белков человека, которому впоследствии будет имплантирован данный продукт. Это в свою очередь серьезно повышает стоимость. Похожим образом ощутимо удорожает продукт на основе матричной технологии и использование факторов роста.

Одним из новаторских решений в изготовлении матриц является 3D-биопринтинг, применение которого позволит изготавливать матричный материал с четко заданной микроархитектурой. Помимо этого возможной становится реализация печати имплантов индивидуально для конкретного случая повреждения, учитывая форму, глубину, и иные характеристики.

Выводы. После проведенного анализа существующих на современном этапе развития регенеративной медицины, биоинженерии и реконструктивной хирургии, продуктов и матричных материалов для заживления поврежденных тканей, можно утверждать, что универсального средства еще не разработано и ведется множество исследований по созданию все более совершенных и безопасных имплантов. Данная отрасль стремительно развивается и движется в направлении комбинирования различных материалов и факторов, а также внедрении инновационных решений и технологий, на пути создания более совершенных матричных продуктов. Приоритетными становятся исследования, которые учитывают индивидуальные особенности конкретного организма и используют максимально иммунонейтральные компоненты.

Список литературы.

1. Пустовалова, О.Л. Культивирование клеток на трехмерной матрице из рекомбинантного спидроина 1 // О.Л. Пустовалова, М.М. Мойсенович, П.С. Еремин и др. / Российский иммунологический журнал.– 2009.– Т.3.– №2.– С.139-146

2. Севастьянов, В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины // В.И. Севастьянов / Вестник трансплантологии и искусственных органов.– 2014.– Т.16.– №3.– С.93-108

3. Тихвинская, О.А. Заживление эксцизионных кожных ран у мышей в присутствии матриц из плазмы крови // О.А. Тихвинская, Н.А. Волкова, Е.Ю. Рогульская и др. / Вестник проблем биологии и медицины.– 2018.– Т.2.– №4.– С.307-312

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Белькова В. С., Мишина Е.С., Полякова А. А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Проживая свою жизнь, все люди получают травмы: будь то незначительное ранение верхних слоёв кожи или тяжелые глубокие повреждения, после которых остаются рубцы. Они влияют на психологическое состояние многих людей, поэтому в современном мире были разработаны некоторые клеточные технологии, благодаря которым шрамы можно полностью восстановить до нормального уровня.

Цель работы. Изучить методы клеточных технологий, применяемых при восстановлении поврежденной ткани.

Материалы и методы. В ходе подготовки обзора был осуществлён анализ материалов, представленных в информационных базах биомедицинской литературы eLibrary.ru, stemcellres.biomed.com, damasclinic.ru. Методы были изучены исходя из научных материалов других авторов.

Результаты. Клеточные технологии представляют собой набор методов, направленных на извлечение различных типов клеток из тканей организма, их культивирование с целью увеличения численности, а также последующее применение клеток, их компонентов или продуктов жизнедеятельности при лечении каких-либо патологий организма человека [7].

Виды рубцовых тканей. Шрамы (рубцы) – рубцовые изменения кожных покровов, связанные с разрастанием соединительной ткани, вследствие её повреждения и дальнейшего заживления. Существует несколько видов рубцовых тканей:

- Нормотрофическая. Соединительная ткань разрастается на поверхности кожных покровов, не изменяя слои, расположенные ниже. Рубец бледного цвета расположен вровень с эпидермисом [6].
- Атрофическая. На месте шрама образуется бледная атрофическая рубцовая ткань. Рубец расположен несколько ниже других участков кожи.
- Гипертрофическая. Для данного вида рубцовой ткани характерен розовый или багровый цвет. В результате чрезмерного разрастания фиброзной соединительной ткани, образуется шрам, выступающий на несколько миллиметров по сравнению с окружающими участками кожи. Края неровные и соответствуют контуру раны.
- Келоидная. Такой тип рубцевания может возникать даже при незначительных повреждениях кожных покровов. Шрам имеет плотную неровную морщинистую поверхность, также выступающую на несколько миллиметров. Для келоида характерно разрастание на окружающие здоровые ткани, что может привести к серьёзным проблемам.

Методы клеточных технологий для устранения рубцовых изменений.

Благодаря клеточным технологиям, в настоящее время можно добиться качественных результатов при лечении шрамов. Среди клеточных технологий можно выделить несколько любопытных методов:

- Плазмолифтинг
- Неофибролифтинг
- Терапия стволовыми клетками
- Липолифтинг
- Микронидлинг

1. Плазмолифтинг – метод, при котором, с помощью центрифугирования венозной крови пациента, выделяется плазма крови, насыщенная тромбоцитами и вводится в поврежденную кожу [8].

Принцип работы плазмолифтинга. Ключевую роль в плазмолифтинге играют тромбоциты. Эти элементы крови обладают не только функцией свертывания, но и фактором роста, который стимулирует выработку фибробластов. Фибробласты, в свою очередь, активируют процессы синтеза коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты. Данные составляющие отвечают за рост и развитие ткани.

При введении плазмы с тромбоцитами в кожу начинаются процессы регенерации эпидермиса. Результатом является восстановление до нормального уровня рубцового изменения кожи.

2. Неофибролифтинг – процесс введения пациенту собственных фибробластов, разведенных в плазме, в кожу. Для данного метода аутофибробласты выделяют из кожи за ухом человека. В результате активируется коллаген и образуется внеклеточный матрикс, что способствует регенерации поврежденного участка.

Принцип работы неофибролифтинга схож с принципом работы плазмолифтинга, но отличаются составом вводимой инъекции.

3. Терапия стволовыми клетками. Принцип действия терапии стволовыми клетками заключается в замещении пораженных клеток [4,5].

В процессе терапии у пациента извлекаются мезенхимальные стволовые клетки, расположенные в биоматериале (крови, костном мозге, жировой ткани). После происходит культивирование определенного объема клеток и вводится пациенту. После попадания в организм, стволовые клетки достигают поврежденной зоны и превращаются в полнофункциональные эпидермальные клетки, способствующие регенерации рубца

4. Липолифтинг – метод, заключающийся в трансплантации жировых клеток в место образования рубца [2,3].

Принцип действия основан на заполнении пространства под рубцом жировой тканью пациента. Из зон с большим количеством жировой ткани производится забор материала при помощи тонкой иглы-канюли. Затем трансплантат очищается и подготавливается к введению в «пространство» под рубцом. Липолифтинг способствует регенерации поврежденных тканей шрама.

5. Микронидлинг – метод направленный на естественную выработку коллагена в поврежденных участках, что благоприятствует регенерации эпидермиса. С помощью специализированных аппаратов производят проколы на верхнем слое кожи (эпидермисе). Это контролируемое создание микротравм инициирует регенеративные процессы в дерме. Организм активирует механизм заживления, для чего необходимы коллаген и эластин. В результате увеличивается выработка этих веществ, что способствует улучшению цвета кожи, её эластичности, а также рассасыванию рубцов и шрамов [1].

Выводы. Данные методы эффективны при лечении рубцовых изменений кожи, так как стимулируют регенерацию и обновление эпидермиса с помощью собственных клеток индивидуума. Знание различных видов рубцовых тканей помогает человеку определиться с методом лечения данной проблемы. А также правильное использование этих методов позволяет значительно улучшить качество жизни пациента.

Список литературы.

1. Долгих С.Ю., Грязева Н.В. Микронидлинг в комплексной терапии атрофических поствоспалительных рубцов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 44–47. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-44-47

2. Липолифтинг рубцов и шрамов. Показания и противопоказания. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://damasclinic.ru/informaciya/stati/lipofiling-rubcov/>

3. Липолифтинг рубцов и шрамов. Что это такое и зачем он нужен. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dramjad.ru/blog/statyi/>

4. Jackson, W.M., Nesti, L.J. & Tuan, R.S. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. Stem Cell Research & Therapy volume3, Article number: 20 (2012).

5. Восстановление после ожогов, язв, рубцов с помощью стволовых клеток. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://stvolkletki.ru/mass-media/view.php?media=vosstanovlenie-posle-ozhogov-yazv-rubtsov-s-pomoshchyu-stvolovykh-kletok>

6. Ковалёва, Л.Н. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи / Л.Н. Ковалёва // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология / 2016. - № 1-4. С. 108-117.

7. Ковалёва, Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии / Л.Н. Ковалёва // ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ. КОСМЕТОЛОГИЯ. СЕКСОПАТОЛОГИЯ / 2016. - № 1-4. С. 188-198.

8. Протоколы плазмолифтинга: суть, правила проведения процедуры, рекомендации. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.virsavia.ru/stati/protokoly-plazmoliftinga-sut-pravila-provedeniya-procdedury-rekomendaczii/>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРОБЛЕМАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КРОВИ

Кунарбекова Д. М., Мишина Е. С.

Курский государственный медицинский университет,
Курск, Российская Федерация

Актуальность. Проблемы с сердечно-сосудистой системой стоит на лидирующем месте среди причин смертности в России. Множество научных сфер ежедневно пытаются решить данную проблему, в том числе новое направление под названием “регенеративная медицина”.

Цель исследования. Изучить полезные материалы, проанализировать влияние регенеративной медицины на проблемы с сердечно-сосудистой системой.

Материалы и методы. При подготовке был проведен анализ обзорной базы и медицинской литературы..

Результаты. Каждый человек хоть раз задумывался о состоянии его сердечно-сосудистой системы, частое упоминание в СМИ, научных журналах и статьях делают эту проблему еще более актуальной, но стоит отметить, что подобные мысли посещали человека еще в древности. В 1667 году ученый Жан-Батист Дени в ходе сложной операции решился на переливание крови от овцы к человеку, данная затея оказалась успешной, ведь пациент выжил, это породило новые мысли в области медицины, в частности дало начало развития новой отрасли - “регенеративная медицина”. На данный момент регенеративная медицина достигла огромных высот и развивается в разных направлениях: тканевая инженерия, генотерапия, подбор биоматериалов, использование стволовых клеток.

Стволовые клетки- клетки, которые самостоятельно поддерживают свою популяцию, способны дифференцироваться в различных направлениях, имеют огромную пролиферативную возможность. [4] Относятся к тотипотентным клеткам – клетки, которые могут дать начало целому организму, способны образовывать все другие виды клеток, именно они играют ключевую роль в регенеративной медицине. Далее они дифференцируются в плюропотентные- клетки, способные регенерировать все три зародышевых листка, а также могут дать начало практически всем тканям и органам. [4] При дальнейшей дифференцировке образуются мультипотентные клетки, которые дают начало огромному количеству разных типов клеток в пределах зародышевого листка. Унипотентные стволовые клетки характеризуются как незрелые клетки, которые производят лишь один вид клеток. Способность к самовоспроизведению ограничена определенным количеством делений. Следовательно, наиболее ценными для регенеративной медицины являются стволовые тотипотентные клетки. Подобные клетки способны решить проблему износа и проблем с сердечно-сосудистой системой, а также заболевания крови. Широко используются в клинической практике, например лейкомия. Заболевание лейкомия- тип рака, поражающий костный мозг и кровь, является быстро прогрессирующим, поэтому часто приводит к смерти человека, может быть вызвано генной мутацией, в ходе которой образуются дефектные лейкоциты, не способные бороться с инфекциями. Лейкоциты подразделяются на гранулоциты и агранулоциты. К агранулоцитам относятся моноциты и лимфоциты. Первые превращаются в макрофаги, выполняя фагоцитоз, а вторые обеспечивают собственную иммунную реакцию за счет белков-рецепторов иммуноглобулинов. К гранулоцитам относятся нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. Нейтрофилы так же являются макрофагами, по крови они проникают в воспаление останавливая его, далее убитые им бактерии становятся гноем. Базофилы- вид лейкоцитов способных продуцировать гистамин, участвующий в борьбе с

аллергическими реакциями. Эозинофилы работают вместе с базофилами, в момент возникновения аллергической реакции следуют в очаг воспаления, где оказывают антигистаминное действие. Все эти функции можно свести к двум основным: иммунная и противовоспалительная. Следовательно, подобному пациенту необходима пересадка костного мозга, который будет продуцировать нормальные по функциям и строению лейкоциты. Так же распространена трансплантация самих стволовых клеток, в ходе процедуры клетки вводят в вену реципиента в течение нескольких часов, далее попадают в костный мозг и начинают активное размножение. Процедура может проходить несколькими способами. При использовании первого способа берут кроветворные клетки самого пациента, такая пересадка называется аутологической. Второй способ происходит при помощи донора, клетки пересаживают от одного человека к другому, такой способ называют аллогенным. Совсем недавно в медицине стал использоваться третий метод, в ходе которого стволовые клетки берут из пуповины пациента. В ходе данной процедуры больные клетки заменяются на здоровые, что приводит в норму иммунитет и продлевает жизнь многим больным. Огромное количество исцелившихся больных доказывают необходимость дальнейшего развития регенеративной медицины.

Инфаркт миокарда, ишемические болезни сердца, инсульт мозга, сердечная недостаточность, проблемы с кровообращением этот небольшой список погубил уже не одну тысячу жизней, но его можно избежать. Ранней стадией всех этих болезней является атеросклероз, который как спусковой механизм дает развитие заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Атеросклероз- хроническое заболевание, при котором образуются липидные бляшки мешающие нормальному прохождению крови, из-за чего ухудшается транспортная функция крови. Липиды обладают высокой химической разнообразностью. Их состав может включать остатки спиртов, карбоновых кислот (как насыщенных, так и ненасыщенных), фосфорной кислоты, азотистых оснований и углеводов. Несмотря на это многообразие, общая структура липидов основана на едином принципе и состоит из трех компонентов: гидрофобного, гидрофильного и связывающего звена. Характер данного средства определяется соотношением гидрофильных и гидрофобных компонентов липидов. В частности, триацилглицериды, обладающие минимальным количеством гидрофильных частей, преимущественно накапливаются в безводной фазе. Напротив, фосфолипиды и фосфатиды содержат большее количество гидрофильных групп, что позволяет им выполнять свои функции на границе раздела фаз. На поверхности клеток они формируют липидный бислой, в котором гидрофобные части направлены внутрь, а гидрофильные — в водную среду. Из-за особенностей строения липид не способен пропускать через себя воду и кровь, что приводит к проблемам с доставкой кислорода при помощи гемоглобина.

Развитие атеросклероза на клеточном уровне начинается со стадии эндотелиальной дисфункции, в которой повреждаются клетки выстилающие внутреннюю поверхность сосудов из-за воздействия давления, хронических воспалений а так же вредных привычек человека, в том числе регулярное переедание, приводящее к утончению сосуда и потере его функции, вследствие возрастает проницаемость сосудистой стенке, что ведет к распространению воспалительного процесса [1]. Следующим этапом идет окисление липопротеинов низкой плотности и проникновение в энтим. Ответной реакцией организма на воспаление является запуск макрофагов и активная миграция моноцитов. Моноциты превращаются в макрофаги, которые начинают поглощать окисленные липопротеины низкой плотности превращаются в пенистые клетки. Скопление пенистых клеток в интима является одним из ключевых признаков раннего атеросклероза [1,3.] Важным этапом является пролиферация гладкомышечных клеток, в ходе которого идет увеличение объема атеросклеротической бляшки. Бляшка

изолирована от кровотока при помощи фиброзной капсулы, но при дальнейшем воспалительном процессе капсула лопается и содержимое вместе с кровью разносится по организму, приводя к активации тромбоцитов и образованию тромба [3]. Тромб приводит к инсульту, инфаркту миокарда. Эти клеточные механизмы создают сложные патофизиологические процессы, приводящие к атеросклерозу, и понимание этих процессов необходимо для разработки терапий, направленных на профилактику и лечение этого заболевания [2].

Выводы. Регенеративная медицина относительно новая отрасль науки, которая быстро нашла применение в настоящей жизни, решая проблему с заболеванием сердечно-сосудистой системы и кровью. Подобного рода способы используются повсеместно в современной медицине и спасает тысячи жизней ежегодно.

Список литературы.

1. Восканьянц А.Н., Нагорнев В.А. Пролиферация клеток стенки артерий человека при атерогенезе как фактор проявления иммунного воспаления // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. – № 4. – С. 10–13.

2. Шварц Я.Ш., Чересиз Е.А. Фиброзный процесс при атеросклерозе // Атеросклероз. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 57–66

3. Жданов В.С., Дробкова И.П., Цыпленкова В.Г, и др. Структурные особенности и некоторые механизмы развития нестабильности атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 24–28.

4. Восстановление после ожогов, язв, рубцов с помощью стволовых клеток. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://stvolkletki.ru/mass-media/view.php?media=vosstanovlenie-posle-ozhogov-yazv-rubtsov-s-pomoshchyu-stvolovykh-kletok>

КЛЕТочНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕГЕНЕРАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стрипа М.И., Мишина Е.С.

Курский государственный медицинский университет,
Курск, Российская Федерация

Актуальность. Актуальность данного вопроса заключается в нескольких факторах. Во-первых, заболеваемость патологиями поджелудочной железы, такими как диабет 1 и 2 типа, панкреатит и опухоли, становится все более распространенной. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество людей, страдающих диабетом стремительно растет, что требует новых подходов к лечению и восстановлению функций органа. Во-вторых, традиционные методы лечения заболеваний поджелудочной железы часто неэффективны или имеют серьезные побочные эффекты. Исследования в области регенерации тканей могут привести к разработке более безопасных и эффективных терапий. В-третьих, современные достижения в области стволовых клеток, генетической инженерии и тканевой инженерии открывают новые горизонты для восстановления функций поджелудочной железы. Изучение механизмов регенерации может привести к значительным прорывам в лечении заболеваний. Наконец, увеличение числа людей с хроническими заболеваниями поджелудочной железы влияет на общественное здоровье и качество жизни населения. Исследования в этой области могут способствовать улучшению здоровья и повышению продолжительности жизни. Таким образом, изучение регенерации поджелудочной железы является актуальной задачей, которая имеет как научное, так и практическое значение для медицины и общества в целом..

Цель исследования. Изучить методы и механизмы регенерации тканей поджелудочной железы.

Материалы и методы. При подготовке был проведен анализ обзорной базы и медицинской литературы..

Результаты. Поджелудочная железа – это орган пищеварительной системы, важный орган в организме человека, сложная альвеолярная железа, расположенная в брюшной полости, за желудком и ближе к спинной части. Содержит две части: экзокринную и эндокринную.[2]

Экзокринная часть составляет большую часть массы самой железы и выполняет внешнесекреторную функцию, выделяя свой секрет через выводные протоки, в то время как эндокринная составляет всего лишь 3% от массы органа. В виде поджелудочных островков относится к эндокринным образованиям, имеет такие функции как выделение в кровь инсулина, который регулирует содержание сахара в крови. [1]

В строение экзокринной части поджелудочной желез входят панкреатические ацинусы, синтезирующие некоторые компоненты поджелудочного сока и выводные протоки [2]. Физиологическая регенерация ацинарных клеток, или ациноцитов почти всегда осуществляется путем внутриклеточного обновления органелл. Процесс регенерации ациноцитов занимает около 500 суток, происходит это потому, что митотическая активность клеток предельно низкая. Считается, что восстановление экзокринной части поджелудочной железы связано с повышением уровня пролиферации в регенерационной зоне. Наблюдается повышение уровня пролиферативной активности ацинусов и протоков, при дальнейшем образовании новых ацинусов в небольшом количестве после любых хирургических вмешательств над органом или его частью. Основной формой регенерации экзокринной части поджелудочной железы является регенерационная гипертрофия из неповрежденных участков экзокринной паренхимы [3].

На эндокринную часть поджелудочной железы приходится всего лишь 3% от всей массы органа. Состоит она из островков Лангерганса, или панкреатических островков, в

которых содержатся до 5 гормонов, в зависимости от их размера. Основными гормонами являются инсулин и глюкагон. Образующими клетками называются инсулоциты, которых выделяют 4-5 видов: А-клетки (глюкагон); В-клетки (инсулин); D-клетки (соматостатин); D1-клетки (вазоинтестинальный пептид, признается не всеми авторами); PP-клетки (панкреатический полипептид)[2]. Во время эмбриогенеза островки растут за счет пролиферации клеток предшественников и их дивергентной дифференцировки в соответствующие клеточные диффероны. Установлено, что регионарными стволовыми клетками эндокринной части поджелудочной железы, являются клетки эпителия протоков. Клетки поджелудочной железы обновляются за счет внутриклеточной регенерации. Инсулоцитам свойственна низкая клеточная репродукция, считается, что их обновление занимает примерно 100 суток.

Выделяют три основных пути образования эндокриноцитов:

- 1) деление митозом В-клеток,
- 2) образование инсулоцитов из эпителия выводных протоков экзокринной части железы
- 3) образование инсулоцитов из эпителия ацинусов.

Все эти пути генеза остаются предметом обсуждения, ведь масса исследования считают, что пролиферация дифференцированных В-клеток является основным физиологическим способом обновления островков Лангерганса [4].

Полипloidия клеток считается механизмом регенерации В-клеток, которые секретируют инсулин. Наблюдается митотическое деление инсулоцитов, но оно быстротечно. В результате митоза образуются новые островки за счет ацинарно - инсулярной перестройки. Регенерация поджелудочной железы после хирургического вмешательства, а именно, ее части протекает длительное время и не в полноценном объеме.[3]. Количество островков значительно уменьшается с возрастом, это связано с уменьшением количества В-клеток и увеличением А-клеток [3].

Выводы. Регенерация поджелудочной железы – это сложный процесс, механизм которого остается предметом острых дискуссий много лет. В результате анализа научной информации по данной теме можно подчеркнуть, что несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов и методов регенерации тканей поджелудочной железы, а именно В-клеток, многое остается неизвестным. В будущем, решение данной темы может привести к внедрению биологических методов регенерационной медицины для лечения болезней, связанных с поражением поджелудочной железы [4].

Список литературы.

1. Привес, Михаил Григорьевич. Анатомия человека: учебник для медицинских институтов: допущено Главным управлением учебных заведений Министерства здравоохранения СССР / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Бушкович ; под ред. М. Г. Привес. — 9-е изд., перераб. и доп. — Москва : Медицина, 1985. — 402 с.
2. Кузнецов, Сергей Львович. Гистология, цитология и эмбриология учебник для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки специалитета по укрупненной группе специальностей / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкхамбаров; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). — 4-е изд., испр. и доп.. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2019 [т.е. 2018]. — 463 с.
3. Целуйко, С. С. Регенерация органов: учебное пособие / С. С. Целуйко, Н.П. Красавина, И.Ю. Саяпина; Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России. – Благовещенск, 2017. – с.56-61

4. Можейко Л. А. Некоторые аспекты клеточной заместительной терапии при сахарном диабете часть II. Перспективы использования альтернативных источников регенерации В-клеток // Журнал ГрГМУ. 2012. №4 (40). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-kletochnoy-zamestitelnoy-terapii-pri-saharnom-diabete-chast-ii-perspektivy-ispolzovaniya-alternativnyh-istochnikov> (дата обращения: 18.10.2024).

5. Можейко, Л. А. Некоторые аспекты клеточной заместительной терапии при сахарном диабете часть I. Возможности алло- и ксенотрансплантации поджелудочной железы / Л. А. Можейко, М. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3(39). – С. 4-7. – EDN PXXRLD.

СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛЯ

Кочетков И.Ю., Мишина Е.С.

Курский государственный медицинский университет,
Курск, Российская Федерация

Актуальность. Стимуляция регенерации покровного эпителия является актуальной проблемой, которая связана с повышенным процентом травматизации именно данной области: ожоги, язвы, обширные повреждения с образованием рубцов, заболевания кожи. Стоит отметить, что одна из проблем этой темы не только кожа, но и слизистые оболочки, которые играют жизненно важную роль в организме, обеспечивая защиту, всасывание, секрецию и ряд других функций. В контексте современной медицины поиск новых и эффективных методов регенерации эпителиальной ткани является приоритетным направлением.

Цель исследования. Изучении регенерации покровного эпителия, а также обобщение уже известных науке стимуляторов регенерации данной ткани.

Материалы и методы. В качестве основных источников исследования использовались научные статьи и доступные источники информации. Для обобщения этой информации применён комплексный подход, включающий сбор, анализ и синтез результатов предыдущих исследований. Этот метод позволил сделать общие выводы и сформировать объективное представление о предмете исследования.

Результаты. Данная ткань развивается из всех трёх зародышевых листков, начиная с 3-4-й недели эмбрионального развития и с этих пор она постоянно подвергается обновлению. Однослойный эпителий, как и многослойный находится в динамостатическом состоянии, то есть в любой временной интервал какая-то часть "состарившихся" клеток отмирает и слущивается (экструзия), и в этот же момент примерно такое же количество новых клеток появляется в результате митотического деления материнских [5].

Эпителиальная ткань обладает высокой способностью к восстановлению. Благодаря этой регенеративной способности, даже при значительных повреждениях кожи, многослойный плоский ороговевающий эпителий может полностью восстановиться.

Процесс регенерации начинается с усиленного деления клеток в базальном слое эпидермиса, расположенном у основания кожи. Новые клетки мигрируют к месту повреждения, сначала покрывая его одним слоем, а затем формируя многослойный эпителий. В процессе восстановления клетки приобретают все характерные признаки эпидермиса, включая ороговение и дифференцировку [7].

Один из методов стимуляции регенерации - это применение гидроимпульсной санации и поляризованной светотерапии. Исследователи изучали эффективность данного способа, анализируя уровень РНК и сульфгидрильных групп белков в ростковом слое эпидермиса. Было установлено, что поляризованная светотерапия стимулирует метаболические процессы в эпидермисе, ускоряя регенерацию. Это проявляется не только в более быстром заживлении раны, но и в ускорении формирования слоёв эпидермиса. Данный метод активизирует клетки росткового слоя эпидермиса, о чем свидетельствует увеличение содержания РНК и SH-групп [2].

Локальное применение СУМС-1 и мази Редечил. Эффективная коррекция и восстановление эпителиальных клеток становятся возможными только после улучшения микрокровообращения, например, с использованием сорбентов. При использовании данного метода происходит активация механизмов репаративного гистогенеза, включающие увеличение массы клеток и синтез компонентов базальных мембран. Пролиферативная активность клеток варьируется с течением времени после травмы. В

эпидермисе и дерме растет количество миоэпителиальных и миофибробластических клеток, что способствует созданию эффективной сократительной системы в ране. Локальное применение СУМС-1 и мази Редецил позволяет нормализовать и улучшить структурно-функциональное состояние кожи. СУМС-1 снижает объем интерстициального пространства и сосудов дермы в фазе воспаления, а Редецил стимулирует пролиферацию клеток и ангиогенез на стадии активации репаративного гистогенеза. Наибольший эффект достигается при последовательном использовании этих препаратов [6].

Исследователи активно изучают способы ускорения заживления повреждений органов и тканей, ища новые стимулирующие факторы. В этой области большой интерес представляют препараты природного происхождения, которые, в отличие от синтетических аналогов, часто менее токсичны и не вызывают побочных эффектов.

Одним из таких перспективных природных стимуляторов регенерации кожи является хитозан - уникальный полимер, получаемый из хитина ракообразных. Он обладает множеством полезных свойств, которые делают его перспективным для применения в медицине. Заживление ран происходило открытым способом. Все животные делились на 2 серии. 1-я серия (контрольная) – на рану ежедневно наносилось вазелиновое масло. 2-я серия – раневая поверхность смазывалась 1% суспензией хитозана на льняном масле. У животных, получавших хитозан, после травмы наблюдалось более благоприятное течение регенерации, что подтверждалось улучшенным морфологическим строением всех структур, участвующих в заживлении полнослойного дефекта. Регенеративную способность оценивали по сокращению размера раны, отслеживая динамику рубцевания с помощью гистологических методов. Уменьшение площади раневой поверхности в этих условиях происходит значительно быстрее, а окончательные сроки заживления сокращаются на 3–4 дня [4].

Среди современных методов лечения ожогов, использование нативного бычьего коллагена 1-го типа "Коллост" выделяется своей эффективностью, безопасностью и доступностью. Гель и порошок "Коллост" в сочетании с гидроколлоидными повязками ускоряют заживление мозаичных ожогов, предлагая экономичную альтернативу пересадке собственной кожи. Технология производства позволяет сохранить естественную трехспиральную структуру коллагеновых волокон, одновременно обеспечивая высокий уровень очистки от нежелательных веществ. "Коллост", максимально похожий на человеческий коллаген, служит основой для целенаправленной регенерации тканей. При контакте с раной фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна из окружающей здоровой ткани проникают в коллагеновую сетку, распространяясь строго вдоль неё. Формируется переходная матрица, которая стимулирует иммунную систему организма, улучшает транспорт факторов роста, активирует гранулоциты, макрофаги, фибробласты, ускоряет их миграцию и размножение эпителиальных клеток. В процессе заживления биоматериал заменяется собственной соединительной тканью, предотвращая неконтролируемый рост грануляционной ткани, который обычно возникает в результате быстрого закрытия раны [1,3].

Выводы. Ключевым звеном в регенерации эпителия является стимуляция ангиогенеза и образование базальной мембраны. В составе современных средств входят микро- и макромолекулы факторов роста, направленных на ускорение коллагеногенеза прямого действия, а также опосредованно влияющие на клетки соединительной ткани.

Список литературы.

1. Будкевич, Л.И. Биопластический коллагеновый материал "Коллост" при лечении ожоговой травмы / Л.И.Будкевич, Г.В. Мирзоян, Р.Б.Габитов // Современные технологии в

медицине .- 2020 .- Т.12 №1 .- 92-97 .- URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bioplasticheskiy-kollagenovyy-material-kollost-pri-lechenii-ozhogovoy-travmy> (дата обращения 11.10.2024)

2. Гистохимические изменения в зоне раневого дефекта в динамике после применения гидроимпульсной санации и поляризованной светотерапии / Н.Т. Алексеева, Д.Б.Никитюк, А.А. Глухов [и другие] // Вестник новых медицинских технологий .- 2012 - Т.9, №2 .- с.82-85 .- URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gistohimicheskie-izmeneniya-v-zone-ranevogo-defekta-v-dinamike-posle-primeneniya-gidroimpulsnoy-sanatsii-i-polyarizovannoy> (дата обращения: 10.10.2024).

3. Глухов, А.А. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А.А. Глухов, М.В. Аралова // Новости хирургии .- 2015 .- Т.2023 №6 .- с. 673-679 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologiya-dlitelno-nezazhivayuschih-ran-i-sovremennye-metody-stimulyatsii-ranevogo-protsessa> (дата обращения 11.10.2024)

4. Довгилева, О. М. Основные особенности репаративной регенерации кожи в условиях применения хитозана / О. М. Довгилева, Г. В. Хомулло, М. Б. Петрова // Верхневолжский медицинский журнал. 2011. Т. 9, Вып.3, № 11. С. 30-37.

5. Кузнецов, С.Л., Гистология, цитология и эмбриология: учебник / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкамбаров. — 3-е изд., испр. и доп. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. — 640 с.

6. Ланичева, А. Х. Репаративная регенерация кожи после механической травмы и способы её коррекции: автореферат / А.Х. Ланичева .- Тюмень, 2010 .- 23 с.

7. Чепурненко, М.Н. Источники посттравматической регенерации эпителия кожи / М. Н. Чепурненко // Гены и клетки .- 2006 .- Т4. №2 .- 29-31 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istochniki-posttravmaticheskoy-regeneratsii-epiteliya-kozhi> (дата обращения 11.10.2024)

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ СПАЙКИ, ПРИЧИНЫ ИХ ОБРАЗОВАНИЯ. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА

Пономарев К.М., Мишина Е.С.

Курский государственный медицинский университет,
Курск, Российская Федерация

Актуальность. Послеоперационные спайки — серьезная проблема абдоминальной хирургии, значительно снижающая качество жизни пациентов и приводящая к развитию различных осложнений. Статистические данные неутешительны: у 70-90% пациентов, перенесших полостные операции, диагностируется спаечная болезнь. Это заболевание характеризуется образованием соединительной ткани между различными органами брюшной полости, что приводит к их срастанию и нарушению нормальной анатомии и физиологии. В результате могут возникать кишечная непроходимость, болевой синдром, бесплодие у женщин, а также нарушение работы мочевыделительной системы. Лечение спаек может быть консервативным (медикаментозным, физиотерапевтическим) или оперативным, при этом оперативное вмешательство часто сопряжено с высокими рисками и сложной реабилитацией.

Цель исследования. Изучить факторы, влияющие на образование спаечного процесса, методы профилактики и лечения спаек.

Материалы и методы. Материалом для изучения послужили научные базы: КиберЛенинка, Elibrary.

Результаты. Ключевым моментом в развитии спаечного процесса является первичное повреждение брюшины – серозной оболочки, выстилающей внутреннюю поверхность брюшной полости и покрывающей внутренние органы. Это повреждение запускает сложный каскад воспалительных реакций, ведущих к фиброзу и образованию спаек. Механическое повреждение брюшины – наиболее распространённая причина спаечного процесса в хирургии. К нему приводят различные интраоперационные факторы: травматизация тканей во время операции (например, неаккуратное обращение с органами, неправильное использование инструментов), ишемия (нарушение кровоснабжения) тканей вследствие длительного оперативного вмешательства или сдавливания сосудов, использование нерассасывающегося шовного материала (например, шелка), воспалительные процессы, инфицирование операционного поля. Длительность операции играет важную роль: чем дольше продолжается операция, тем выше риск повреждения тканей и последующего спайкообразования.

Кроме механических факторов, немаловажное значение имеют индивидуальные особенности организма пациента. Генетическая предрасположенность к образованию спаек играет определенную роль. Некоторые исследователи указывают на связь между склонностью к образованию рубцов на коже и повышенным риском послеоперационных спаек. Также, наличие сопутствующих заболеваний, таких как воспалительные заболевания органов брюшной полости, эндометриоз, может увеличивать вероятность развития спаек. Иммунный статус пациента также влияет на процесс заживления и образование спаек; снижение иммунитета может способствовать развитию воспалительных процессов и усилению спайкообразования.

В настоящее время активно исследуются различные методы профилактики спаечной болезни. К ним относятся использование щадящих оперативных техник (лапароскопические операции вместо полостных), применение антиадгезивных барьеров (специальных покрытий, препятствующих срастанию тканей), а также разработка новых, биосовместимых шовных материалов. Использование антибиотиков для профилактики инфекции операционного поля также играет важную роль. Однако, несмотря на все

достижения современной медицины, проблема послеоперационных спаек остается актуальной, требуя дальнейшего изучения и поиска новых эффективных методов профилактики и лечения.

При повреждении брюшины выделяют 5 фаз адгезиогенеза:

1. Реактивная фаза (первые 12 ч). Морфологически и клинически проявляется признаками шока, определяется повреждением брюшины.

2. Фаза экссудации (1—3-и сутки). Процесс экссудации преобладает над другими процессами воспаления. Проницаемость сосудистого русла увеличивается, что способствует выходу в брюшную полость перитонеальных малодифференцированных полипотентных клеток, клеток воспаления и жидкой части крови, содержащей фибриноген.

3. Фаза адгезии (3-и сутки). Выпадение фибрина на поврежденные участки и поверхности, процесс их склеивания. Полипотентные клетки брюшного экссудата дифференцируются в фибробласты, которые вырабатывают коллаген. Он является основным веществом соединительной ткани.

4. Фаза молодых сращений (7—14-е сутки). Образуются рыхлые, содержащие недостаточное количество коллагена спайки. Происходит новообразование сосудов в спайке и миграция гладкомышечных клеток.

5. Фаза зрелых сращений (14—30-е сутки). Образуются плотные соединительнотканые спайки за счет выработки и уплотнения коллагена, редукция капиллярного русла, перекалибровка сосудов.

Существуют определенные закономерности в изменении анатомических взаимоотношений в связи с образованием спаек после операции. Внутрибрюшные наблюдения после аппендэктомии через разрез Мак-Бернея по поводу неосложненного аппендицита показали, что у 10 % пациентов не было обнаружено признаков спаечного процесса. Другие наблюдения показали, что наиболее частыми внутрибрюшными спайками были спайки с послеоперационным рубцом большого сальника и брюшной стенки (53,3%), спайки с слепой кишкой (33,3%) и пленочные спайки с правой стороной у восходящей ободочной кишки (45,3%). Спайки в конце подвздошной кишки, которые вызывают острую спаечную кишечную непроходимость (ОСКН) после резекции кишки, возникают в среднем у 14% пациентов.

После холецистэктомии характерно развитие плоскостных спаек между правой долей печени и париетальной брюшиной (50,7% наблюдений), двенадцатиперстной кишкой (43,6%), диафрагмой (42,2%), большей брыжейкой и послеоперационным рубцом (32,4%). При выполнении холецистэктомии через верхнююсреднюю линию плоские и мембранозные спайки между петлями тонкой кишки встречаются у 12,6% пациентов, а спайки между большей брыжейкой и послеоперационным рубцом - у 15,5% пациентов, что может привести к образованию спаек.

Плоские и мембранозные спайки с большим сальником и послеоперационным рубцом наиболее часто образуются при верхнесрединной лапаротомии: после ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки (78,2%), плановой спленэктомии (76%), гастрэктомии (87,1%), а также при травме или ранении (97%).

Наиболее важными клиническими проявлениями спаечного процесса являются послеоперационные рубцы брюшной стенки и уплощенные спайки тонкой кишки, встречающиеся в среднем у 22% пациентов, а также уплощенные спайки между петлями тонкой кишки и висцеро-висцеральные спайки в среднем у 26%.

Морфологической основой спаек являются коллагеновые волокна, синтезируемые фибробластами. Механизмом, запускающим образование коллагена, является гипоксия, которая развивается вследствие нарушения микроциркуляции в брюшине. Гипоксия

стимулирует фибробласты, которые начинают вырабатывать коллаген. Процесс образования спаек длится около трех месяцев, спайки васкуляризируются, иннервируются и покрываются мезотелием; в 1989 году Р. А. Женчевский обнаружил, что поврежденный участок брюшины покрыт тонким слоем фибрина. Большой сальник мигрирует в сторону разрушения брюшины и продуцирует мезотелиальные клетки, которые одновременно покрывают весь дефект брюшины отложениями фибрина. Мезотелий регенерирует за счет менее дифференцированных (быстро регенерирующих) мезотелиальных клеток. Затем фибрин организуется в соединительную ткань, и образуется рубец, покрытый мезотелием. Это и есть собственно спайка. Спайки частично могут рассасываются сами по себе.

Если рассасывание спаек в первые дни не наступило, то на 7—10-й день появляются ответвления кровеносных сосудов, расположенных в глубине брюшины. Вростание капилляров в спайку происходит интенсивно со стороны тех участков брюшины, где сосуды расположены более поверхностно. На 12—14-й день сосуды прорастают всю пленочную спайку, связываясь с сосудами брюшины и припаянной петли кишечника. Далее строение спайки усложняется, в результате чего коллагеновые пучки становятся толще, образуя тем самым непрерывный слой. Эластические волокна, появляющиеся на 7—10-й день, приобретают вид сетей, соединяясь при помощи анастомозов. В спайке собственная эластическая сеть брюшины в месте прикрепления спайки со временем разрушается. В зрелых спайках эластическую сеть покрывает расположенный между ними слой коллагеновых пучков.

Спайки сопровождаются болями, непроходимостью тонкого кишечника, спаечной кишечной непроходимостью.

В лапароскопической хирургии для предотвращения образования новых спаек в послеоперационном периоде используются следующие методики по профилактике:

- Введение различных барьерных рассасывающих жидкостей (например, декстрана или повидина) в промежутки между анатомическими структурами;
- Обертывание яичников специальной полимерной абсорбирующей пленкой.

В последние годы все большее и большее распространение получает контролируемая диагностическая лапароскопия, которая проводится после лапароскопии, через несколько месяцев после первичной операции.

Прогрессирование послеоперационных спаек можно значительно замедлить с помощью так называемой адьювантной терапии. Эта терапия должна быть начата как можно раньше после операции и продолжаться в течение нескольких недель. Лечение направлено на подавление воспалительных процессов и отложения фибрина, а также на активацию фибринолиза.

Эффективны фибринолитические вещества и препараты, такие как фибринолизин, урокиназа, стрептокиназа и тканевой активатор плазминогена.

Конечно, антикоагулянты, антибиотики и противовоспалительные препараты также могут помочь предотвратить осложнения, вызванные спайками.

Выводы. Образование внутрибрюшных спаек - неизбежное следствие внутрибрюшной хирургии. Только использование правильной хирургической техники и минимизация травматизма могут помочь снизить частоту возникновения послеоперационных спаек.

Список литературы.

1. Петлах, В.И. Морфология формирования послеоперационных брюшинных спаек / В.И. Петлах, В.А. Липатов, Е.С. Елецкая, А.В. Сергеев // Детская хирургия. – 2014. - №1. – с. 42-46.

2. Мыкыев, К.М. Спаечная болезнь и кишечная непроходимость / К.М. Мыкыев [и др.] // Российский симпозиум детских хирургов с международным участием. – 2015. - №1. – с. 53-54.
3. Самарцев, В.А. Спаечная болезнь брюшной полости: состояние проблемы и современные методы профилактики / В.А. Самарцев [и др.] // Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера. – 2019. - №1. – с. 72-90.
4. Холматов, П.К. Диагностика, лечение и профилактика спаечной болезни брюшины / П.К. Холматов [и др.] // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2012. - №1. – с. 155-160
5. Информационный портал «Центр иммунологии и репродукции». - URL: <https://www.cironline.ru/articles/92514/> (дата обращения: 13.10.2024).

ЧАСТОТНЫЙ И КОНТЕНТ-АНАЛИЗ КАК ПЕРВЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПРОЕКТА

Денисов А.А., Корельская К.А.

Курский государственный медицинский университет

Актуальность. При проведении исследования первым этапом всегда становится определение актуальности изучаемой тематики. Для этого существуют различные методы, но чаще всего прибегают к таким как: контент-анализ и частотный анализ. Зачастую данные понятия путают, стоит сразу их разграничить. Контент-анализ - это метод исследования, который позволяет систематически анализировать и изучать различные виды контента с целью выявления паттернов, тенденций и особенностей. Частотный анализ — это метод исследования, который позволяет определить частоту появления отдельных символов, букв, слов или фраз в тексте.

Цель. Разобрать структуру выполнения частотного анализа на конкретном примере.

Методы и материалы. В качестве материала исследования использовали данные научных электронных библиотек на русском языке: Elibrary, КиберЛенинка, Национальная Электронная Библиотека, на английском языке: Scopus, Springer, Google Scholar.. С целью проведения частотного анализа выбраны ключевые слова (матрикс, скаффолд, мембрана, губка, гель) и словосочетания (клеточные технологии, тканевая инженерия, скаффолд-технологии, полимерный матрикс, тканеинженерная конструкция). Поисковые запросы сформированы среди изданий, опубликованных с 2018 по 2023 год включительно.

Результаты. Прежде чем непосредственно анализировать текст документа, важно определить ключевые слова и словосочетания, частота встречаемости которых и будет учитываться. При этом желательно избежать крайностей. Если за категориями анализа будут приняты слишком общие (абстрактные) понятия, то это предопределяет поверхностность анализа текста, не позволит углубиться в его содержание. Если же категории анализа будут предельно конкретными, то их окажется слишком много, что приведет не к анализу текста, а к его сокращенному повторению (конспекту). В качестве примера при проведении частотного анализа были взяты слова: матрикс, скаффолд, мембрана, губка, гель, клеточные технологии, тканевая инженерия, скаффолд-технологии, полимерный матрикс, тканеинженерная конструкция. Данные понятия соответствуют вышеописанным критериям. Они не общие, но также и не предельно конкретные. Среди данных ключевых слов были затронуты изучаемая область хирургии, непосредственно объект исследования, а также различные его формы, что позволило оценить актуальность тематики на нескольких уровнях.

После необходимо выбрать источники, подвергаемые частотному анализу. Здесь должна учитываться актуальность выпущенных изданий. В стандарте берут пятилетний временной период. В примере анализа взяты источники с 2018 по 2023 год. В качестве материала исследования использовались данные научных электронных библиотек на русском языке: Elibrary, КиберЛенинка, Национальная Электронная Библиотека, на английском языке: Scopus, Springer, Google Scholar. Выбор обусловлен популярностью данных библиотек среди научного сообщества, именно там преимущественно размещаются новые научные работы. Использование русских и иностранных электронных ресурсов позволило исследовать больше источников и выделить несколько критериев для анализа. Проведено сравнение частоты встречаемости ключевых слов в русских и иностранных библиотеках по отдельности, и в совокупности.

Для наглядности анализа строится таблица, в которую вносятся ключевые слова и словосочетания и те источники, в которых проводился частотный поиск. Последним этапом является интерпретация результатов и оформление выводов. При описании результатов примера анализа данные были переведены в проценты, для наглядности. Рассчитан процент частоты встречаемости каждого ключевого слова от суммарной встречаемости. Выделены наиболее и наименее встречаемые смысловые единицы. При проведении частотного анализа на базах российский научных электронных библиотек были получены следующие результаты.

На Elibrary наиболее часто встречающимися словами стали «тканевая инженерия» (40,18%), «клеточные технологии» (25,25%), «матрикс» (9,57%), а самыми редкими – «скаффолд-технологии» (0,19%), «полимерный матрикс» (0,51%), «гель» (0,64%).

На КиберЛенинке в научных работах чаще употребляются «матрикс» (21,41%), «полимерный матрикс» (15,30%), «клеточные технологии» (14,49%), противоположный результат был для слов «губка» (1,55%), «гель» (2,85%), «мембрана» (5,21%).

При анализе научных работ на НЭБ преобладали «матрикс» (47,62%), «тканевая инженерия» (13,09%), «мембрана» (13,09%), реже встречались «скаффолд-технологии» (1,19%), «полимерный матрикс» (1,19%), «тканеинженерная конструкция» (1,19%).

При изучении частоты встречаемости на иностранных базах данных были выявлены следующие результаты.

На Scopus чаще встречались слова «клеточные технологии» (23,78%), «тканевая инженерия» (18,44%), «мембрана» (17,07%), реже – «скаффолд-технологии» (2,74%), «гель» (2,89%), «губка» (3,96%).

Результаты базы Springer показали, что преобладали «клеточные технологии» (41,38%), «тканевая инженерия» (13,92%), «мембрана» (13,18%), самыми редкими были «гель» (0,59%), «губка» (0,79%), «тканеинженерная конструкция» (2,37%).

При анализе Google Scholar часто встречающимися словами были «клеточные технологии» (38%), «матрикс» (31,5%), «тканевая инженерия» (10,5%), противоположный результат был для «полимерный матрикс» (5%), «гель» (5%), «тканеинженерная конструкция» (10%).

После первых результатов сравнения необходимо сделать вывод. В данном случае наибольшая публикационная активность выявлена в англоязычных базах научных данных. Это может быть связано с тем, что наиболее значимые данные по тканевой инженерии разработчики из разных научных центров стремятся публиковать на английском языке в авторитетных изданиях с целью увеличения просмотров материалов и результатов исследований, повышения собственных наукометрических показателей.

После сравнения русских и иностранных научных электронных библиотек по отдельности, проведён их общий анализ между друг другом. Самыми популярными словами на российских электронных библиотеках стали «тканевая инженерия» (869), «клеточные технологии» (756), «матрикс» (716), что подобно результатам исследования иностранных баз данных, где преобладали «клеточные технологии» (7009), «тканевая инженерия» (2400), «мембрана» (2282). Такая схожесть может быть обусловлена тем, что данные слова и словосочетания являются общими понятиями, включающими в себя множество видов, компонентов. Именно поэтому их используют в качестве ключевых слов, при написании научных статей, монографий, отчётов о НИР. Это же может объяснить низкие показатели таких слов, как «гель» (19), «губка» (26) в открытых научных репозиториях на русском. Они применимы к работам более узкой специфики. Далеко не во всех научных направлениях применимы данные формы полимерных матриксов.

Закключение. Таким образом, частотный анализ помогает определить актуальность будущего исследования. Кроме того, он обеспечивает объективные и воспроизводимые

результаты, что делает его востребованным методом исследования. Частотный анализ не отменяет необходимости обычного (т.е. содержательного) анализа материалов. Первый дополняет второй, их сочетание позволяет определить направленность будущего исследования.

Список литературы.

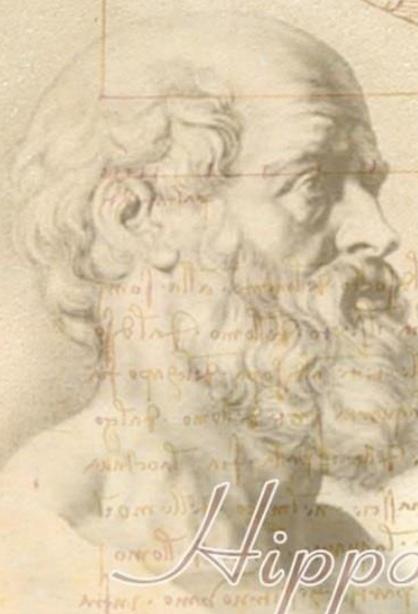
1. Bhat S, Uthappa UT, Altalhi T, Jung HY, Kurkuri MD. Functionalized Porous Hydroxyapatite Scaffolds for Tissue Engineering Applications: A Focused Review. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022 Oct 10;8(10):4039-4076. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c00438. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34499471.
2. Modrák M, Trebuňová M, Balogová AF, Hudák R, Živčák J. Biodegradable Materials for Tissue Engineering: Development, Classification and Current Applications. *J Funct Biomater.* 2023 Mar 16;14(3):159. doi: 10.3390/jfb14030159. PMID: 36976083; PMCID: PMC10051288.
3. Набока, В. А. Биодegradуемый материал для замещения костной ткани / В. А. Набока, А. А. Климентьев, Р. Ф. Габидуллин // Медицина: теория и практика. 2019. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biodegradiruemyy-material-dlya-zamescheniya-kostnoy-tkani> (дата обращения: 28.01.2024).
4. Sun W, Gregory DA, Tomeh MA, Zhao X. Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 2;22(3):1499. doi: 10.3390/ijms22031499. PMID: 33540895; PMCID: PMC7867316.
5. Zhou Z, Cui J, Wu S, Geng Z, Su J. Silk fibroin-based biomaterials for cartilage/osteochondral repair. *Theranostics.* 2022 Jul 4;12(11):5103-5124. doi: 10.7150/thno.74548. PMID: 35836802; PMCID: PMC9274741.
6. Мойсенович, М. М. Композитные матриксы на основе фиброина шелка, желатина и гидроксиапатита для регенеративной медицины и культивирования клеток в трехмерной культуре / М. М. Мойсенович, А. Ю. Архипова, А. А. Орлова, М. С. Друцкая, С. В. Волкова и др. // *Acta Naturae* (русскаяязычная версия). 2014. №1 (20). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompozitnye-matriksy-na-osnove-fibroina-shelka-zhelatina-i-gidroksiapatita-dlya-regenerativnoy-meditsiny-i-kultivirovaniya-kletok-v> (дата обращения: 28.01.2024).
7. Трехмерные пористые скаффолды на основе фиброина шелка для восстановления костной ткани / М. С. Котлярова, А. Ю. Архипова, А. М. Мойсенович [и др.] // *Гены и Клетки.* – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 131-132. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37096481> (дата обращения: 10.02.2024).



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ул. К. Маркса, 3, г. Курск 305041 Тел.: (4712) 58-81-32; факс.: (4712) 56-73-99; 58-81-37
Интернет-адрес: www.kurskmed.com Электронная почта kurskmed@mail.ru

Медицина - дело на все времена!



Hippocrates



Avicenna