МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ

СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОЛОГИИ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СО РАН (НИИКЭЛ – ФИЛИАЛ ИЦиГ СО РАН)

ФГБОУ ВО «НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ

НОВОСИБИРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО АНАТОМОВ, ГИСТОЛОГОВ И ЭМБРИОЛОГОВ

XIV

МЕЖДУНАРОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

ЛИМФОЛОГИЯ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К МЕДИЦИНСКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Памяти академика Ю.И. Бородина

26-27 марта 2021
Новосибирск

УДК 611.41/42
Ф94

Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям: Материалы XIV международной научно-практической конференции памяти академика Ю.И. Бородина, 26-27 марта 2021г. – Новосибирск, 2021. – Т.1.– 256 с.

© НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, 2021

ISBN 978-5-85979-322-8

© НГМУ, 2021

Многовековая история лимфологии, наряду с Европой и европейской частью России, в последние 90-100 лет активно развивалась в Сибири, на Урале и в Средней Азии: в Новосибирске, Омске, Томске, Перми, Иркутске и Красноярске, в Казахстане, Киргизии и Узбекистане. Из них первые 30 лет были в основном обозначены морфологическими исследованиями лимфатических сосудов и лимфоузлов; следующие 30 лет (после окончания Великой Отечественной войны) – исследованиями функциональных и адаптивно-приспособительных реакций, в том числе – в рамках иммуноморфологических проявлений. Последние 30 лет появились интересные клинические приложения лимфологии, прежде всего, в области социально значимых заболеваний. В это время лимфология превратилась в реальную мультидисциплинарную науку. В связи с новыми научными находками лимфологическое направление в медицине и биологии активно развивается, вовлекая все новые и новые дисциплины.

В данном сборнике, посвященном памяти академика Юрия Ивановича Бородина, представлены некоторые из одобренных им в свое время многочисленных инициативных поисковых направлений, развивающихся до сих пор и приносящих научные и практические результаты, становясь «проектами полного цикла»:

1. Морфологические и функциональные исследования дренажной функции реализовались в технологиях лимфотропной терапии гнойно-септических состояний, являющихся осложнениями различных заболеваний, в том числе сахарного диабета, дисметаболического синдрома, атеросклероза и других.

2. Морфофункциональный подход в изучении органо-лимфатических контактов органа зрения, центральной нервной системы, печени, репродуктивных органов, костно-суставного аппарата дают новые подходы в технологиях восстановления утраченных функций и лечения возрастных изменений.

3. Изучение реакции соединительной ткани, иммуно-морфологических проявлений реакции и особенностей процессов свертывания лимфы и крови могут стать обоснованием для лечения вирусных инфекций, туберкулеза.

4. Исследования в области генетики, цитокиновых механизмов и клеточной терапии дают надежду на формирование

принципиально новых технологий ранней диагностики и персонализированного подхода к лечению некоторых лимфатических мальформаций и первичной лимфедемы.

5. Лимфологический подход дает результаты в фармакологии – сорбентные технологии «общей» детоксикации и таргетного переноса лекарственного агента, поиск технологий использования антицитокиновых препаратов, в том числе в ревматологии – для подавления аутоиммунных процессов и в онкологии – для управления развитием микроциркуляторной сети опухоли и торможением развития метастатических проявлений.

6. Развитие новых неинвазивных и малоинвазивных технологий флюоресцентной лимфографии, УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ дает уникальную возможность для прижизненной визуализации структур лимфатической и иммунной систем, с разработкой биомаркеров для диагностики и мониторинга, в том числе – с использованием элементов искусственного интеллекта.

Безусловно, развитие и использование лимфологических технологий требует дополнительного акцента на преподавании лимфологии следующим поколениям врачей с целью формирования особого мировоззрения в понимании особенностей механизмов патологических и саногенетических процессов.

А.Ю. Летягин
д.м.н., профессор, руководитель НИИКЭЛ
– филиала ИЦиГ СО РАН

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПЕРИОДА ДЕТСТВА И II ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

[1,2]Абаева Т.С., [1]Тухватшин Р.Р., [1]Жанганаева М.Т.
[1]Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан; [2]Международная высшая школа медицины, г. Бишкек, Кыргызстан
tamarakgma@mail.ru

Введение. На сегодняшний день одной из важнейших проблем для исследователей является изучение морфологии, физиологии и патологии иммунной системы, что в первую очередь связано с запросами клинической медицины, учитывая, что на организм человека стали оказывать значительное влияние и новые экологические, социальные и др. факторы [1, 2, 4]. Вилочковая железа является центральным органом иммуногенеза и эндокринной железой [1]**.** У детей с патологией вилочковой железы отмечается высокий уровень летальности [1, 3, 5]. В тоже время данные о возрастной характеристике структурных компонентов тимуса человека разноречивы, что, прежде всего, связано с различной градацией исследователями возрастных групп и изучением этого органа преимущественно в первого периоде детства. Научные данные является необходимым элементом в клинической медицине для правильного лечения и проведения профилактических мероприятий у лиц с разной степенью инвалюция и патологии тимуса [1, 4, 5].

Цель работы – изучение структуры и биометрические показатели вилочковой железы у детей I периода детства и II зрелого возраста в разных регионах Кыргызстана (Бишкек, Кара-Балта, Чолпон-Ата, Нарын).

Материалы и методы. В работе исследована анатомия вилочковой железы на 35 трупах детей, первого периода детства и 42 трупах у людей II зрелого возраста. Методики исследования: 1) анатомические методы (препаровка, взвешивание, измерение); 2) гистологические методы. Все образцы для гистологического исследования фиксировали в нейтральном растворе 10% формальдегида, залили в парафин, окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван-Гизон. Содержимое клеток тимуса анализировали,

оценивали лимфоцитарно-эпителиальный индекс. Результаты всех величин были оценены статистическими методами.

Результаты и обсуждение. В процессе вскрытия, что установлено тимус у детей I – периода детства (4-7 год) небольшого размера, розовато – серого цвета, мягкой консистенции, поверхность ее дольчатая. У детей I периода детства продольные размеры правой доли колеблются от 5,1±8,4 см (в среднем – 6,75), левой доли – от 5,5±6,4 см (в среднем – 5,95). Поперечные размеры правой доли колеблются от 2,2±2,6 см (в среднем – 2,4), левой – от 1,8±3,9 см (в среднем – 2,8). Толщина правой доли колеблется от 1,5до 1,9 см (в среднем – 1,7). Толщина левой доли 0,9±1,8 см (в среднем – 1,3). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или на 1,8±2,6 см выше её (в среднем – 2,2). Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа на 0,6±2,3 см (в среднем – 1,4), слева на 1,6±2,6 см (в среднем – 2,1). У II зрелого возраста продольные размеры правой доли колеблются от 12,1±15,2 см (в среднем – 13,6), левой доли – от 10,2±14,0 см (в среднем – 12,1). Поперечные размеры правой доли колеблются от 1,5±1,8 см (в среднем – 1,6), левой – от 1,9 ± 2,4 см (в среднем – 2,1). Толщина правой доли колеблется от 0,5 до 1,0 см (в среднем – 0,7). Толщина левой доли 0,4±0,8 см (в среднем – 0,6). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или на 0,5±0,7 см (в среднем – 0,6) выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа на 0,5±2,1 см (в среднем – 1,3), слева на 1,7±2,4 см (в среднем – 2,1). Ткань железы под капсулой состоит из продольных слоев соединительнотканных волокон, преимущественно коллагеновых. От общей капсулы отходят вглубь железы соединительнотканные перегородки, разделяющие паренхиму железы на множество долек разных размеров. У детей первого периода детства дольки различной формы - многоугольники преобладают над дольками овальной формы. У людей второго зрелого возраста, в отличие от детей в дольках тимуса количество соединительнотканных волокон уменьшается. У детей дольки железы состоят из двух зон: расположенные по центру светлые зоны по клеточному составу идентичны, однако в темной, корковой зоне клетки расположены очень плотно, число их значительно больше, чем в центре мозговой зоны. В

толще мозгового слоя имеются тельца Гассаля, кровеносные капилляры, лимфатические щели. Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, встречаются лимфоциты в большом количестве, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки, а также макрофаги. В корковой зоне клеточный состав мономорфный, в основном лимфоидные элементы, в некоторых из них обнаруживаются митозы. Сравнительно корковая зона превалирует над мозговой. Заметен разный «возраст» телец Гассаля в мозговом слое. Число макрофагов отчетливо выражено. К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко.

Выводы. Тимус имеет нежную тонкую соединительно-тканную капсулу, состоящую преимущественно из эластических волокон, среди волокон выявляются в основном коллагеновые волокна. Ткань железы под капсулой, состоит из продольных слоев соединительнотканных волокон, преимущественно коллагеновых. Отмечаются разные по «возрасту» тельца Гассаля. У людей второго зрелого возраста, в отличие от детей первого периода детства эпителиальная строма в большей степени, замещена жировой тканью. Результаты гистологического исследования тимуса от трупного материала умерших детей первого периода детства и второго зрелого возраста г. Кара-Балта, расположенного вблизи уранового хвостохранилища, выявили тенденцию к увеличению лимфобласты, апоптозные клетки, макрофаги и уменьшение показателей Тельца Гассаля.

Литература:

1. Абаева Т.С. Особенности макро- и микроскопической анатомии вилочковой железы у детей раннего периода детства и у людей пожилого возраста // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. Том 17. №10. 2017.- С.180-183.
2. Артеменко К.А. Динамика развития и инволюции вилочковой железы у детей Белгородской области, проживающих в районах с различной экологической ситуацией: Дис.. канд. мед. наук. Курск, 2004. - 150 с.
3. Бабаева Ж.Н., Споров О.А. Размеры вилочковой железы у детей грудного возраста // Вопросы охраны материнства и детства. 1987. - №8. - С.39-4

4. Ahamed M. Environmental exposure to lead and its correlation with biochemical indices in children [Text] / M. Ahamed, S. Verma, A. Kuma // Sci Total Environ.- 2005.- V.346.- P.48-55.
5. Tacconelli A, Farina AR and all. The alternative Trkalli splice variant is expressed by murine and human thymus / neuroimmunol 2007 Epub 2007 jan.

ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ НА ТИРЕОИДНЫЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЛИМФЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

*Абдрешов С.Н., Кожаниязова У.Н., Демченко Г.А., Булекбаева Л.Э., Ахметбаева Н.А., Наурызбай У.Б., Нурмаханова Б.А.
Институт физиологии человека и животных КН МОН РК, г. Алматы, Казахстан
snabdreshov@mail.ru

Введение. По распространенности гипотиреоз занимает одно из первых мест среди всех эндокринных заболеваний, причем распространенность его увеличивается с возрастом. Гипотиреоз, обусловлен стойким и длительным дефицитом тиреодных гормонов в организме или снижением их действия на органы-мишени [1, 2]. Учитывая важную роль лимфатической системы в поддержании гомеостаза в организме [3, 4], изучение ее роли при тиреоидной недостаточности имеет актуальное значение. В литературе отсутствуют данные о функциональном состоянии лимфатической системы при гипотиреозе.

Цель работы – изучить влияние антиоксидантов на биохимические показателей и гормональные статус лимфы при экспериментальном гипотиреозе.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 65 белых лабораторных крысах самцах массой 250±3 г. Животные были разделены на 3 группы: 1-ю группу (n=15) составляли контрольные (интактные) крысы; на крысах 2-й (n=20) группы моделировали экспериментальный гипотиреоз (мерказолил в дозе 20 мг на 100 г массы тела с питьевой водой в течение 21 сут) [5] и 3-я (n=30) группа после коррекции. Для коррекции начиная с 22-х суток эксперимента

животные 3-й группы в течение 30 сут получали йодосодержащую биологически активную добавку бальзам "Возрождение Плюс" в порошке из расчёта 2 мкг/100 г массы тела и отвар из корней лапчатки белой (*Potentillaalba*L.) 50 мл на 100 г в сутки вместе с питьевой водой [6]. Порошок-бальзам "Возрождение плюс" наряду с йодатом калия содержит витамины, микроэлементы, органические кислоты, обладает направленным иммуномодулирующим, радиопротективным, противовоспалительным, антиоксидантным, детоксицирующим действием [7]. Длительность опыта 31 день. Все группы животных находились в одинаковых условиях кормления и содержания. Изучили скорость лимфотока и её реологические свойств лимфы, определили физико-химические показатели, вязкость, время свертывания, и биохимические показатели в лимфы. Концентрацию тиреотропного гормона – ТТГ, трийодтиронина – T_3 и тироксина – T_4 в лимфе определяли по электрохимиилюминеценцическим методом с использованием стандартной тест-системы в соответствии с прилагаемыми инструкциями производства IMMUNOTECH (Чехия), с даль-нейшей обработки полученных результатов на анализаторе «COBOS INTEGRA 400» (США). Результаты опытов обработаны методом вариационной статистики на ЭВМ с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты считались достоверными при $p<0,01$, $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что после введение мерказолила у крыс формировался гипотиреоз, который характеризовался уменьшением массы тела и изменением их в поведение – наблюдалась гиперактивность. В исследованиях было показано, что при гипотиреозе происходило снижение триеоидных гормонов в лимфе и крови. На 30-й день исследования в лимфе наблюдалось снижена концентрации в лимфе T_3 была в 1,8 раза, T_4 в 1,7 раза соответственно. У крыс 2-ой опытной группы с гипотиреозом приводило к возникновению снижению в содержании T_3, T_4 и повышение ТТГ в лимфе, которые отражали возникновение у них состояния гипотиреоза. Эксперименты показали, что у крыс с гипотиреозом содержание T_3 снижалось на 45,7% и T_4 на 35,6% в лимфе понижалось по сравнению с контрольную группы животных. В лимфе уровень ТТГ показало увеличение 92,9 % соответственно по сравнению интактных животных. Применение фитовыводыкомпозиции улучшает гормональный статус в лимфе у

крыс с экспериментальным гипотиреозом. ТТГ в лимфе животных после коррекции снижался на 22% по сравнению с группой гипотиреозом. В лимфе повышался трийодтиронин T_3 на 37% и T_4 – на 32% по сравнению с животными с гипотиреозом (табл.).

Таблица. Изменение тиреоидных гормонов лимфе у крыс при экспериментальном гипотиреозе и после коррекции

Показатели	Контрольная	Гипотиреоз	После коррекции
ТТГ – тиреотропный гормон, МЕ/л	0,14±0,002	0,26±0,004**	0,021±0,001**
T_3 – трийодтиронин, МЕ/л	2,58±0,01	1,42±0,03**	1,93±0,04*
T_4 – тироксин, МЕ/л	65,8±3,3	42,5±1,4**	56,3±2,7*
Примечание –* достоверно по сравнению с контролем, p<0,05*, -p<0,01**			

У крыс скорость лимфотока из грудного протока показало, что при экспериментальном гипотиреозе снижение лимфотока от 0,34±0,02 до 0,25±0,02 мл/час, на 26% по сравнению с показателями контрольной группы. Нами выявлено, что снижение вязкости лимфы способствовало снижение скорости движения лимфы. Изменения физико-химических показателей и реологических свойств лимфы способствуют изменению вязкости лимфы в наших опытах. В экспериментах при гипотиреозе наблюдалось изменение биохимических показателей лимфы. Наблюдалось увеличение содержания глюкозы при гипотиреозе, как в лимфе до 5,58±0,7** ммоль/л. В экспериментах можно наблюдать, что к 30-му дню изменяло концентрацию мочевины и креатинина в лимфе, у животных 2-ой группы повышалось по сравнению с интактными животными на 17%. У крыс в 2-ой группы произошло достоверное понижение уровня билирубина в лимфе на 34% (p<0,01) по сравнению уровням с контрольной группой. После введения меразолила у крыс содержание общего белка в лимфе уменшались на 13% (в норме 42,8±1,4 г/л). Показатели щелочной фосфатазы в 2-ой группе повышались в лимфе на 40% (в норме 298,1±10,5 ммоль/л). Изучение содержания аминотрансфераз в лимфе и плазме крови у крыс с экспериментальном гипотиреозом, показало, что содержание АлАТ в лимфе был равен 117,6±12,7 и 148,2±11,1

ммоль/л ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. У крыс после применение фитокомпозиции в лимфе уровень холестерина снижался на 9-10%, а содержание мочевина и креатина снижался соответственно на 9% и 12-13%, уровня АлАТ и АсАТ в лимфе снижался на 17-16% по сравнению с группой с гипотиреозом. Результаты исследования показали, что при введении тиреостатиков, т.е. мерказолила вызывает состояние экспериментального гипотиреоза у животных. Согласно научным литературным данным, мерказолил является специфическим синтетическим тиреостатиком, который угнетает активность участвующего в синтезе гормонов щитовидной железы, а также ингибирует синтез тироксина, понижает синтез основного обмена веществ [8]. В исследованиях было показано, что при гипотиреозе в крови повышен уровень ТТГ, понижен уровень T_3 и T_4. Нами показано привалирующее количество тиреоидных гормонов в лимфе, чем в крови у экспериментальных животных. В организме животных количество тиреоидных гормонов снижалось параллельно, как в крови, так и лимфе, но в лимфе количество гормонов превалировало. Экспериментальной гипотиреоз характеризуется особенностями общего состояния крыс, у некоторых особей выпадала шерсть в области хвоста, снижалась масса тела, в поведении крыс наблюдалось агрессивность, так и изменялся гормональной и биохимической состав лимфы, изменялись физико-химических и реологических свойств лимфы. Выявленное нами положительное действие применением фитокомпозиции бальзама «Возрождение плюс» и лапчатки белой позволило заключить о наличии компенсаторного, лимфостимулирующего и восстанавливающего свойств действии ее при гипотиреозе. О возможности использовании этого средства для борьбы с последствиями нарушения щитовидной железы. Коррекция сдвигов, вызванных мерказолилом, путем использования фитокомпозиции, созданных казахстанскими учеными (бальзам «Возрождение плюс»), оказало положительный эффект восстанавливающий на реологические свойства и биохимический состав лимфы.

Выводы. Полученные данные в исследовании, особенно в лимфе могут иметь теоретическое значение для понимания биохимических процессов при экспериментальном гипотиреозе.

Экспериментальный гипотиреоз показало снижение уровня тиреоидных гормонов в лимфе. Уровень тиреоидных гормонов в лимфе несколько превышал их уровень в крови, как в норме, так и при гипотиреозе. При гипотиреозе снижался лимфоток, и изменялись биохимические, реологические показатели лимфы. Полученные нами данные, позволяют, что получен экспериментальный гипотиреоз у крыс. Примененная нами фитокомпазиция показала увелечение лимфотока, биохимические показатели лимфы по сравнению со 2-ой группы животных. В лимфе изменялось время свертваемости, вязкости, что улучшало текучесть в биологических жидкостей сосудах.

Литература:

1. Горчакова О.В., Горчаков В.Н., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н. Морфологическая характеристика тканевого микрорайона щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе // Сиб. науч. мед. журн. 2019. Т. 39, №4. С.46-54.doi: 10.15372/SSMJ20190406
2. Abdreshov SN, Akhmetbaeva NA, Atanbaeva GK, Mamataeva AT, Nauryzbai UB. Adrenergic innervation of the thyroid gland, blood and lymph vessels, and lymph nodes in hypothyroidism // Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2019, V.168, №2, P.295-299. DOI 10.1007/s10517-019-04694-8
3. Бородин Ю.И. Теоретические предпосылки профилактической лимфологии и здоровье человека в Сибири // Междунар. конф. «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии», - Т.1, - Новосибирск, 2008. - С.54-56.
4. Abdreshov SN, Bulekbaeva LE, Demchenko GA. Lympho- and Hemodynamics in Dogs with Acute Experimental Pancreatitis // Bulletin of Experimental and Medicine, - 2015, - V. 159. -№1. – P. 32-35.
5. Козлов В.Н. Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте // Сиб. мед. журн. 2006. Т.63, №5. С. 27-30.
6. Архипова Э.В., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г. Тиреотропные свойства Potentilla alba L.// Вестн. Бурятскогогос. ун-та. 2014. №12. С. 118-122.

7. Патент РК №21772. Биологически активная добавка к пище бальзам "Возрождение Плюс" / Г.С.Усенова, Ю.А. Синявский // Бюл. № 10. Опубликовано 15.10.2009.
8. Демченко Т.Г., Бурова К.М. Создание экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза путем введения препаратов l-тироксина и мерказолила в организм крыс // Успехи современного естествознания, -2013, - №9, -С.28-29.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ЛИМФОВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ КОРРЕКЦИИ ЛИМФО-ФЛЕБОГЕМОДИНАМИКИ

Абдурахманов М.М., Абдурахманов З.М.
Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али Ибн Сино, г. Бухара, Республика Узбекистан
abdurakhmanov@mail.ru

Введение. Трофические язвы голени являются наиболее частыми осложнениями течения патологии венозной и лимфатической системы нижних конечностей. В возникновении отека и трофических ран, важна роль микроциркуляторного звена. Любой отек, независимо от его причин, развивается в результате нарушения равновесия между капиллярной фильтрацией и лимфатическим дренажем. Длительно существующие такие нарушения постепенно приводят к развитию трофических изменений кожи и подкожной жировой клетчатки [2]. В лечении трофических расстройств лимфовенозной этиологии, ведущее место занимает консервативная терапия, которая включает в себя использование препаратов, способствующих улучшению лимфо-оттока, нормализации сократительной активности лимфатических сосудов, улучшению венозного оттока, коррекции воспалительных и трофических изменений тканей [1]. Среди лимфотоников в настоящее время предпочтение отдается препаратам, содержащим флавоноиды. Производное флавоноидов (диосмин) оказывает защитное действие на микроциркуляторное русло, улучшают венозный тонус и лимфатический дренаж [3, 4].

Цель работы – усовершенствование комплексного лечения трофических язв голени на фоне хронической лимфовенозной недостаточности нижних конечностей.

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 112 пациентов, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней и реанимации Бухарского Государственного медицинского института им Абу Али Ибн Сино, с трофическими язвами голени. Площадь язв менее 6 см^2 выявлена у 30%, от 6 до 15 см^2 – у 49%, более 15 см^2 – у 19% пациентов, из них площадью более 1000 см^2 – у 2 (1,9%) пациентов с проявлениями сепсиса. Всем больным проводили комплексную клиническую, лабораторную диагностику, в т.ч. динамическое бактериологическое исследование, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) с цветным дуплексным сканированием флебо- и лимфогемодинамики. Микробиологические посевы трофических язв выявили в подавляющем большинстве случаев ассоциативную аэробную микрофлору с уровнем бактериальной обсемененности 106-107 КОЕ в 1г ткани (основные патогены: Staph. – 42%, Str. – 16%, Enterobacter – 21%, Pseudomonas – 7%, проч. – 14%; микробные ассоциации – в 58,5% случаев). При УЗАС вертикальный вено-венозный рефлюкс выявлен у 79% пациентов, наличие горизонтального вено-венозного рефлюкса по значительно расширенным перфорантным системам – у 88% пациентов).

Результаты и обсуждение. Выбор лечебного подхода основывался на принципе последовательности и взаимосвязанности этапов лечения, конечной целью которых являлось снижение отечности и заживление трофических язв. Первый этап лечебной тактики заключался в санации трофических язв, достижение которой в контрольной группе пациентов (54 человека) осуществлялось традиционно применяемыми топическими антисептиками, в основной группе (58 человек) посредством повязок раствором – 0,02% раствор декаметоксина (Декасан), оказывающего комплексное воздействие, улучшая микроциркуляцию оказывая, бактерицидное, фунгицидное, десенсибилизирующее действие с противовоспалительным и противоотёчным эффектом, таким образом ускоряя заживление язв. После достижения удовлетворительной санации трофических язв лечебная тактика

была ориентирована на устранение флебогипертензии с применением препарата на основе диосмина (Флебодиа 600), являющегося препаратом, оказывающим комплексное флебопротективное действие. Таблетка препарата содержит 600 мг очищенного гранулированного диосмина. Он повышает тонус венозной стенки, повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров; увеличивая их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление. Препарат улучшает микроциркуляцию, повышая резистентность стенки капилляров и уменьшая их проницаемость, уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани. Препарат применялся по 1 таблетке (600 мг) в сутки в течение 30 дней в сочетании с компрессионной терапией. В ряде случаев при обширных трофических нарушениях кожи и открытых язвах производилось пластическое закрытие язвенных дефектов. Вмешательства по коррекции патологического рефлюкса выполнены у 68% пациентов (11% – короткий стриппинг БПВ, 18% – foam-form склерооблитерация и 49% – лазерная облитерация несостоятельных перфорантных вен). У остальных пациентов при наличии значимого вено-венозного рефлюкса оперативное вмешательство осуществлялось после окончательного закрытия язвенных дефектов. При обследовании пациентов после месяца лечения с применением препарата Флебодиа 600 выявлено объективное уменьшение отека конечностей, по данным волюметрии независимо от степени тяжести заболевания в среднем на 7% ($p<0.05$) от первоначального. Отмечено улучшение показателей микроциркуляции по данным допплерографии: систолическая скорость кровотока увеличилась (Vas-см/сек) в среднем на 15% ($p<0.05$), средняя линейной скорости (Vam-см/сек) – на 23% ($p<0.05$), диастолическая (Vakd-см/сек) – в 2 раза ($p<0.01$) при измерении в области ногтевого валика через 30 дней от начала лечения, объемная систолическая скорость (Qas-мл/мин) – на 13,4% ($p<0.05$), средняя объемной скорости (Qam-мл/мин) – на 35% ($p<0.05$). В основной группе пациентов очищение трофических язв от патологических раневых элементов и снижение уровня микробной контаминации ниже критического уровня происходило в более ранние сроки, в среднем, на 10 сутки лечения, по сравнению с 13-15 сутками у пациентов контрольной группы.

Сроки начала эпителизации язв у пациентов основной группы составили, в среднем, 12,5±1,4 суток, тогда как в контрольной группе преобладание репаративных процессов в язвах отмечено, в среднем, на 16±3,4 сутки. У пациентов, площадь язв которых не позволяла добиться самостоятельной эпителизации в короткие сроки, осуществлялось пластическое закрытие трофических язв. У 2 пациентов с обширными трофическими язвами сроки лечения составили более 3 месяцев.

Выводы:

1) Комплексное лечение пациентов с лимфо-венозной недостаточностью, осложненной трофическими язвами голеней, позволяет в более ранние сроки осуществить адекватную предоперационную подготовку с применением топического антисептика, посредством повязок раствором 0,02% раствора декаметоксина (Декасана) оказывающего комплексное воздействие, улучшая микроциркуляцию, бактерицидное, фунгицидное, десенсибилизирующее действие с противовоспалительным и противоотёчным эффектом и таким образом, ускоряя заживление язв, что в сочетании с коррекцией нарушений флебо- и лимфогемодинамики, в конечном итоге ускоряет заживление трофической язвы и сокращает сроки общей госпитализации пациентов.

2) Эффективным средством лечения лимфатических отеков является препарат на основе флавоноидов – Флебодиа 600. Его применение на фоне лимфовенозной недостаточности улучшает состояние микроциркуляторного русла, что способствует усилению лимфооттока и венозного тонуса.

3) Хороший клинический эффект, позволяют рекомендовать его для использования в комплексном лечении трофических ран при лимфовенозной недостаточности.

Литература:

1. Порембская О.Я., Косенко И.М. Фармакотерапия при хронических заболеваниях вен – как рационально выбрать флеботропный препарат? *Флебология* 2018 (3); с 123-130.
2. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. *Основы клинической флебологии*. М.: Шико. 2013; 312.

3. Steinbruch M, Geller M, Kaufman R et al. Use of Pure Diosmin 600 mg in Chronic Venous Disease: *A Review of the Literature*. *Revista Brasileira de Medicina*. 2015. V.72; №7; p.307-314.
4. Feldo M, Wójciak-Kosior M, Sowa I, Kocki J et al. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis. *Molecules* 2019, 24, 3316.

ДИНАМИКА БЦЖ-ГРАНУЛЕМАТОЗА В ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Абышев А.А., *Надеев А.П.
Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия
nadeevngma@mail.ru

Введение. Гранулематозные заболевания объединяют около 80 заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, к числу которых относят туберкулез с высокой заболеваемостью и летальностью [1]. В основе развития гранулематозного воспаления лежит формирование гранулём, которые представляют плотное скопление (ассоциацию) мононуклеарных клеток, способных к фагоцитозу. Однако, у плодов и недоношенных новорожденных гранулематозное воспаление является характерной особенностью развития воспалительной реакции, отражающей незрелость органов и тканей, в частности иммунной системы (например, при листериозе), в тоже время у детей в поздний постнатальный период гранулематозные заболевания встречаются редко [2]. Основной клеткой, участвующей в образовании гранулёмы, является макрофаг/моноцит с последующей возможной трансформацией в эпителиоидные клетки и образованием гигантских многоядерных клеток. Пул мононуклеарных фагоцитов гранулем пополняется либо из циркулирующих в крови моноцитов, либо из резидентных макрофагов, в частности, клеток Купфера в печени [1, 3]. Несмотря на тенденцию к снижению младенческой смертности, инфекционные заболевания в перинатальный и младенческий период продолжают занимать значительную долю [2]. Нередко они приобретают хроническое течение с формированием гранулём и гигантских многоядерных клеток в различных органах (например,

при гигантоклеточном гепатите) [3]. Кроме того, в воспалительный процесс вовлекаются незрелые (миелоидные) клетки. Частым исходом гранулематозного воспаления становится развитие фиброза и цирроза внутренних органов.

Цель исследования – изучить динамику образования гранулём в печени мышей линии C57B1/6, индуцированных введением вакцины БЦЖ, в возрастном аспекте.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 70 новорожденных мышах линии C57B1/6 массой 0,86±0,1 г. Мышам 1-й контрольной группы на первые сутки начала эксперимента интраперитонеально вводили физиологический раствор 0,9% раствор натрия хлорида, 0,02 мг/кг. В 2-й опытной группе, состоящей из 50 мышей линии C57B1/6, на первые сутки с момента рождения интраперитонеально вводили раствор вакцины БЦЖ («Аллерген», Ставрополь), 0,02 мг/кг. Образцы печени из 1-й опытной группы забирали на 3, 5, 10, 28 и 56 сутки от начала эксперимента. Образцы печени из 2-й контрольной группы забирали на 3 и 28 сутки после введения физиологического раствора. Для гистологического исследования образцы печени фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Далее проводили стандартную проводку образцов через спирты с повышением концентрации, после чего заливали парафином. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты подвергали морфологическому и морфометрическому изучению: подсчитывали массу тела мышей (г), диаметр гранулем (мкм), и численную плотность (Nai) в тестовой площади ($5{,}6\times10^5$ мкм^2) гранулем, Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа с использованием программного пакета «Statistica» .

Результаты и обсуждение. Масса мышей 1-й контрольной группы составила на 3 сутки 3,34±0,44 г. На 28 сутки масса мышей 1-й контрольной группы была 14,93±2,18 г. На 3 сутки масса мышей 2-й опытной группы составила 1,81±0,47 г, что на 84% меньше аналогичного показателя новорожденных мышей 2-й контрольной группы; на 5 сутки – 3,1±0,68 г. При морфологическом исследовании печени мышей 1-й опытной группы на 3-и и 5-е сутки гранулемы отсутствовали. На 10 сутки масса мышей 2-й опытной группы достигла 5,54±0,9 г. На 10-е сутки появились редкие небольшие

эпителиоидноклеточные гранулёмы.На 28 сутки масса мышей 2-й опытной группы составляла 12,84±2,88 г, на 56 сутки – 20,84±2,88 г. На 28-е и 56-е сутки в печени мышей 2-й опытной группы сформировались эпителиоидноклеточные гранулёмы, расположенные преимущественно периваскулярно. Диаметры гранулём на 28-е сутки эксперимента составили 37,14±15,40 мкм, на 56 сутки – 69,78±27,36 мкм. Численная плотность (Nai) гранулём на 10 сутки составила 0,09±0,25, на 28сутки – 0,16±0,55, а на 56 сутки – 2,15±2,91. Только на 10 сутки от начала эксперимента появились редкие эпителии-одноклеточные гранулёмы малых размеров; их численная плотность (N_{ai}) увеличивалась с 28-е по 56-е сутки в 5,29 раз. Диаметр гранулём также увеличивается с 28 по 56 сутки на 87,9%. Отсроченное появление гранулём после введения на первые сутки вакцины БЦЖ, вероятно, можно связать в первую очередь с незрелостью макрофагального звена иммунной системы у новорожденных мышей линии C57B1/6 и персистенцией возбудителя в клетках Купфера. Так показано, что фагоцитарная и пролиферативная активность клеток Купфера не различается между мышами постнатального периода и половозрелыми мышами, а количество резидентных макрофагов значительно меньше у новорожденных мышей, чем у взрослых [4, 5]. Известно, что центром для формирования гранулём в печени являются клетки Купфера, являющиеся резидентными макрофагами, находящиеся на поверхности синусоидальных эндотелиальных клетках печени. В исследовании Надеева А.П. и соавт. (2014) доказано, что клетки C. albicans сохранялись в вакуолярном аппарате клеток Купфера при внутриутробном поражении плода до 2-х месячного возраста [2]. Вероятно, что M. tuberculosis персистируют в клетках Купфера без образования гранулем. По достижении зрелости тканей и систем мышей к 10 суткам начинается формирование гранулем, обусловленное секрецией клетками Купфера хемоаттрактантов, привлекающие мононуклеарные фагоциты в гранулемообразующие центры [1, 5].

Выводы:

1) Введение вакцины БЦЖ новорожденным мышам на 1-е сутки привело к отставанию в их развитии мышей и дефициту массы тела.

2) При введении вакцины БЦЖ новорожденным мышам линии C57B1/6 отмечается формирование гранулём на 10 сутки от

начала эксперимента (1-е сутки) и последующее увеличение к 56 суткам как количества, так и размеров гранулём.

Литература:

1. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. – М.: Издательство РАН, 2007. - 536с.
2. Надеев А.А., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. – Новосибирск: Наука, 2014.- 244 с.
3. Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Овсянко Е.В. Патоморфологическая и этиологическая характеристика инфекционного поражения печени и желудочно-кишечного тракта у новорожденных. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 182 (10): 65-70.
4. Prosser A, Hibbert J, Strunk T et al. Phagocytosis of neonatal pathogens by peripheral blood neutrophils and monocytes from newborn preterm and term infants. *The Journal of pediatrics*. 2013; 74 (5): 503-510.
5. Lopez BG, Tsai MS, Baratta JL et al. Characterization of Kupffer cells in livers of developing mice. *Comparative hepatology*. 2011; 10 (1): 2.

Ключевые слова: гранулематоз; туберкулез; печень; мыши; новорожденные.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ТРОМБОФЛЕБИТОМ ПОДКОЖНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Азизов Г.А., Джумабаев Э.С.,Умурзаков Ж.Ж.

Андижанский Государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан

agafur@yandex.ru

Введение. Несмотря на наличие огромного арсенала различных методов консервативного и оперативного лечения больных с венозной патологией нижних конечностей, процент неудовлетворительных результатов данной категории больных колеблется от 10% до 60%. Острые тромбофлебиты поверхностных вен одно из распространенных заболеваний во всех странах мира. Число таких больных с каждым годом не только не уменьшается, но

и отмечается явная тенденция к их росту [1, 3, 5, 6]. Тромботический процесс в поверхностных венах может быть источником поражения глубоких вен [2, 4, 7].

Цель работы – провести анализ результатов лечения у 132 больных с острым тромбофлебитом подкожных вен нижних конечностей больных в зависимости от метода лечения.

Материалы и методы. Мы изучили результаты комплексного лечения с применения лимфотропной терапии у 72 больных с острым тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей. У 60 больных контрольной группы применялась традиционная методика лечения. У 95 больных локализация патологического процесса была в бассейне большой подкожной вены и у 37 больных в бассейне малой подкожной вены. В основном патологический процесс локализовался на голени в нижней и средней трети бедра. У 103 больного острый тромбофлебит явился осложнением варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей. Исследования выявили, что основная группа больных 94 (71%) поступило на 3-5 сутки после появления первых клинических признаков заболевания. При поступлении у больных отмечалась умеренная, а иногда более выраженная боль в месте локализации тромба, которая усиливалась при ходьбе. Вдоль пораженной тромбированной вены отмечалась краснота, обусловленная воспалительным процессом с постепенным переходом ее на окружающие ткани, иногда имелась отечность кожи по ходу тромбированной вены, которая пальпировалась, как болезненное уплотнение вдоль подкожных вен не исчезающее при возвышенном положении конечности и была спаяна с кожей и окружающими тканями. Температура тела иногда повышалась до субфебрильной, а при выраженном воспалительном процессе отмечалось повышение температуры тела до 38-38,5^{0}С и увеличение паховых лимфатических узлов. Диагностика и оценка эффективности лечения проводилось исследованием состояния регионального кровотока. Исследованием кровеносной и лимфатической системы с применением ультразвуковой доплерографии. Для определения лимфоотока применена радионуклидная лимфосцинтиграфия и сканирование с использованием технефита меченного технецием – ^{99}Тс. С целью улучшения результатов в комплексном лечении нами применена лимфотропная терапия. Лимфотропную

терапию проводили лидазой 16 ед; гепарином в дозе 70ед./на 1 кг; раствором лазикса 1мл-1%. При наличии выраженных воспалительных явлений дополнительно включали лимфотропную антибиотикотерапию. На места инъекций накладывался полуспиртовый компресс. В зависимости от тяжести патологического процесса курс лечения составлял от 6 до 8 ежедневных сеансов. По методу лечения больные разделены на 2 группы: основную составили 72 больных, получавших лимфотропную терапию, и контрольную – 60 больных, которым лекарственные препараты вводили традиционным методом.

Результаты и обсуждение. У больных основной группы при проведении курса лимфотропной терапии на 2-3 сутки лечения прекращались боли, на 3-4 уменьшалась гиперемия, отек и постепенно исчезал перифлебитический инфильтрат. К 7-8 суткам лечения при пальпации выявлялись безболезненные уплотнения по ходу пораженной подкожной вены. В ранние сроки уменьшался отек и сокращалась разница в объеме больной конечности по сравнению со здоровой. Для определения гемокоагуляции у больных на вторые сутки после поступления изучалась коагулограмма, как из локтевой вены (центральный кровоток, так и из бедренной вены пораженной конечности с целью изучения регионального кровотока. Обследование выявило у больных с острым тромбофлебитом подкожных вен укорочение времени свертываемости крови до 3,30,3 мин в центральном и до 2,90,2 мин в региональном, укорачивалось время толерантности плазмы к гепарину соответственно на 12 и 20% ($P<0,01$), а протромбиновый индекс повышался на 7,3 и 16,6%. Повышался фибриноген в центральном и региональном кровотоке соответственно на 14,2 и 29%. Была выявлена положительная реакция на фибриноген В у 80% больных в центральном кровотоке и у всех больных в региональном. Данные статистически достоверны ($P<0,01$). Имелось умеренное снижение фибринолитической активности в центральном кровотоке (9%) и выраженные нарушения фибринолитической активности в региональном кровотоке (30%) ($P<0,01$). После проведенного курса лимфотропной терапии исследования гемокоагуляции перед выпиской в основном на 8-9 сутки показали, что время свертываемости крови увеличивалось и достигало в среднем к концу лечения 4,60,3 минут как в центральном, так и в региональном кровотоке, протромбиновая

активность снижалась и составила 80-85% в центральном кровотоке и 84-88% в региональном. Уменьшалась толерантность плазмы к гепарину и составила к концу курса лечения соответственно 8'1 и 8'2. Уменьшалось время рекальцификации плазмы, в центральном и региональном кровотоке, и составило соответственно 115±4,1 и 118±2,6. Реакция на фибриноген В была отрицательной в центральном и региональном кровотоке. Исследования показали также повышение фибринолитической активности крови и уменьшение фибриногена. С целью изучения лимфотока у больных с острым тромбофлебитом подкожных вен была изучена резорбционная функция лимфатической системы. При радионуклидном исследовании интенсивность выведения радионуклида из тканевого депо через 60 минут составила 19%, а скорость движения лимфы в конечности – 10,7±0,6 мм/мин. В контрольной группе здоровых лиц время реабсорбции РФП из тканевого депо через 1 час составило 24%, а скорость движения лимфы в конечности – 14,1 мм/мин. После проведенного курса лечения лимфотропной терапии реабсорбция радионуклида через 60 минут сохранялась на 23%, а скорость лимфотока – 13,5±1,2 мм/мин. Таким образом, после проведенного лечения у данной группы больных показатели скорости лимфотока и интенсивность выведения РФП из тканевого депо была в пределах контрольной группы здоровых лиц. У больных контрольной группы с острым тромбо-флебитом подкожных вен на 7-8 сутки уменьшалась боль, снижались отёки и к 9 суткам купировались острые воспалительные явления. На 10-11 сутки уменьшались уплотнения по ходу пораженных вен. Среднее пребывание больных основной группы на больничной койке составило 71 день в контрольной группе – 101 день.

Выводы:

1) У больных с острым тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей имеются нарушения микрогемо- и лимфоциркуляции в виде вено- и лимфостаза.

2) У данной категории больных на фоне лимфотропной терапии быстрее улучшалась микроциркуляция, уменьшался отек и купировались воспалительные явления, сокращались сроки стационарного лечения по сравнению с контрольной группой.

Литература:

1. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России: Флебология. 2019;13(2): 78-97.
2. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый тромбофлебит. М.: Литтерра, 2006.
3. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Основы клинической флебологии. М.: Шико. 2013;312.
4. Савельев В.С. Флебология. Руководство для врачей М. 2001.
5. Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis. ASH Education Program Book. 2017;(1):223-230.
6. Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for Isolated Superficial Vein Thrombosis of the Legs. CHEST. 012;141(2):321-329.
7. Galanaud J, Bosson J, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre M, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: apooled analysis of two observational studies. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(6):1004-1011.

Ключевые слова: острые тромбофлебиты поверхностных вен нижних конечностей; лимфотропная терапия.

БИОДЕГРАДАЦИЯ ГЕПАРАНСУЛЬФАТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА – НОВЫЙ АСПЕКТ В ПАТОМОРФОГЕНЕЗЕ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТОК МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

[1*]Айдагулова С.В., [2]Ракитин Ф.А., [2]Нимаев В.В., [1]Маринкин И.О.

[1]Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия; [2]Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия

s.aydagulova@gmail.com

Введение. Пролапс тазовых органов (ПТО) у женщин – это глобальная проблема здравоохранения, неразрывно связанная с увеличением продолжительности жизни населения в экономически развитых странах; при этом ПТО страдают и сравнительно молодые

женщины во всем мире, что сопровождается снижением качества жизни и тяжелыми психо-соматическими проблемами [Краснопольская И.В., 2018]. Среди этиологических факторов ПТО имеют значение не только пожилой возраст и менопауза, но и показатели паритета, высокий индекс массы тела, операции на органах малого таза и нарушения, приводящие к повышению внутрибрюшного давления, а также недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ); для лечения клинически тяжелых случаев ПТО применяют хирургические методы [Coolen A.W.M. et al., 2017]. Основы патогенеза, прогнозирование развития ПТО и научно-обоснованный выбор хирургической методики находятся в центре внимания ученых различных специальностей. Доминирует представление о том, что ПТО обусловлен количественно-качественными изменениями белков соединительной ткани, в частности, продемонстрирована роль матриксных металлопротеиназ, влияющих на гликопротеины [Lim V.F. et al., 2014; Vasin R.V. et al., 2019]. Однако практически не уделяется внимание гепарансульфат протеогликанам – крупным белково-углеводным молекулам, локализующимся на плазмолеммах и во внеклеточном матриксе, которые играют значительные роли во всем многообразии биологических процессов и в патологии [Karamanos N.K., 2019]. По сравнению с многочисленными металлопротеиназами, для биодеградации гепарансульфата у млекопитающих служит единственный фермент – гепараназа (HPSE) с эндогликозидазной активностью [Lindahl U., Li J.P., 2020].

Цель работы – по экспрессии HPSE (на уровне белка) изучить биодеградацию гепарансульфата в операционном материале при ПТО у женщин менопаузального возраста с НДСТ различной степени тяжести.

Материалы и методы. В исследование включены 150 женщин в возрасте 60,7±7,73 лет, которым впервые выполнена оперативная коррекция тазового дна с использованием различных хирургических методик в гинекологическом отделении клиники НИИКЭЛ. Диагноз ПТО был основан на количественном анализе по системе Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-QISC, 1996). Критерии включения в исследование: постменопауза, наличие ПТО с дефектом передних отделов тазового дна 3-4 степени (POP-Q III-IV

(Ва)), требующее оперативной коррекции; рецидив ПТО с развитием цистоцеле при переднем пролапсе 3-4 степени. Критерии исключения: инфекции мочеполовой системы; заболевания в стадии обострения, тяжелые соматические заболевания и неопластические процессы. Фенотипические проявления НДСТ оценивали на основании физикального и ультразвукового исследования сердца и органов малого таза с акцентом на патологическую подвижность почек. В зависимости от степени НДСТ пациентки были разделены на 2 репрезентативные по возрасту и по тяжести ПТО группы. В 1-ю группу вошли 48 женщин с НДСТ легкой степени (гипермобильность суставов, легкие стрии на коже и / или миопия). Во 2-ю группу вошли 102 женщины с НДСТ средней и тяжелой степени (сочетание вышеперечисленных характеристик с признаками «MACC-фенотипа» – пролапсом митрального клапана, дополнительными сердечными хордами, сколиозом и т.д.). Ткани стенки влагалища и лобково-шеечной фасции 20 женщин 1-й и 2-й групп были забраны в ходе хирургического лечения и немедленно зафиксированы в забуференном формалине. На парафиновых срезах с помощью непрямого двухшагового иммуногистохимического исследования изучали экспрессию гепараназы (HPSE) и матриксной металлопротеиназы-7 (ММП-7); продукты реакции визуализировали диаминобензидином (DAB), ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Экспрессию анализировали с помощью микроскопа AxioScope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 (C. Zeiss). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA v.6.0. Статистически значимыми считали различия при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. У пациенток с ПТО, включенных в исследование, продолжительность менопаузы составила 10,9±9,1 года. Наряду с ПТО, пациентки страдали от различных проявлений НДСТ. Варикозное расширение вен нижних конечностей выявлено у 79,4% женщин 2-й группы по сравнению с 33,3% случаев в 1-й группе. Кроме того, в отличие от 1-й группы, во 2-й группе у 45% женщин выявлены дискинезия желчевыводящих путей и у 48% пациенток – нарушения сердечного ритма и проводимости. У 150 всех женщин 1-й и 2-й групп анализ частоты встречаемости

клинически полиморфных симптомов и заболеваний, присущих НДСТ, выявил генитальные пролапсы и грыжи как универсальные проявления НДСТ у родственников первой линии в 40% и 49% случаев соответственно. В препаратах операционного материала главный акцент сделан на ткани лобково-шеечной фасции, образованной преимущественно фиброзно-эластической тканью с включениями пучков гладких миоцитов и многочисленных сосудов. Экспрессия ММП-7 была крайне слабо выраженной, в виде DAB-позитивного окрашивания одиночных фиброцитов, редких эндотелиоцитов сосудов и мелких диффузных очагов внеклеточного матрикса; при этом заметных отличий между пациентками двух групп по данному маркеру не выявлено. По-видимому, в патогенезе ПТО и НДСТ участвуют другие ферменты данного многочисленного семейства. В ходе исследования была изучена гипотеза о возможной роли биодеградации гепарансульфатов внеклеточного матрикса у пациенток с ПТО менопаузального возраста. В плотной волокнистой соединительной ткани лобково-шеечных связок содержание белка HPSE было достоверно повышено в клеточном компартменте препаратов пациенток 2-й группы с выраженной степенью НДСТ по сравнению с 1-й: средняя площадь суммарных DAB-положительных продуктов иммуноокрашивания составила 2,4±0,6 мм^2 против 1,3±0,5 мм^2 ($p<0,01$). НДСТ – генетически детерминированное изменение морфогенеза соединительной ткани вследствие нарушений фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза в виде морфофункциональных нарушений висцеральных органов и опорно-двигательного аппарата. Патология имеет мультифакторную природу, синдром НДСТ наряду с фенотипическими признаками проявляется клинически значимой дисфункцией одного или нескольких органов и более тяжелым течением различных заболеваний [Трунченко Н.В. и др., 2017]. Исследование внеклеточного матрикса соединительной ткани является важным аспектом в изучении этиологии и патогенеза ПТО.

Выводы. Экспрессия ММР-7 выявлена в лобково-шеечной фасции на низком уровне и не отличалась между группами пациенток с различной степенью тяжести НДСТ. Эндогликозидаза HPSE, единственный фермент биодеградации гепарансульфата и

активный участник различных патологических процессов, таких как воспаление и онкогенез, может влиять на свойства внеклеточного матрикса связочного аппарата тазового дна и поэтому может рассматриваться как новый молекулярный маркер НДСТ и ПТО. Это является новым аспектом в исследовании патоморфогенеза ПТО, что требует дальнейших исследований.

Литература:

1. Краснопольская И.В. Дисфункция тазового дна у женщин: Клиника, диагностика, принципы лечения. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 82-86. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.82-86.
2. Coolen AWM, Bui BN, Dietz V, Wang R, van Montfoort APA, Mol BWJ et al. The treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse: a systematic review and meta-analysis. Int. Urogynecol. J. 2017; 28(12): 1767-83.
3. Lim VF, Khoo JK, Wong V, Moore KH. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapse: The role of collagen defects. Aust. N Z J Obstet. Gynaecol. 2014; 54: 198-205.
4. Vasin RV, Filimonov VB, Mnikhovich MV, Kaprin AD, Kostin AA, Vasina IV. Morphologic structure and immunohistochemical analysis of vaginal wall in women with pelvic organ prolapsed. Urologiia. 2019; 6: 12-20.
5. Karamanos NK. Extracellular matrix: Key structural and functional meshwork in health and disease. FEBS J. 2019; 286(15): 2826-2829. doi: 10.1111/febs.14992.
6. Lindahl U, Li JP. Heparanase – discovery and targets. Adv. Exp. Med. Biol. 2020; 1221: 61-69. doi: 10.1007/978-3-030-34521-1_2. 4.
7. Трунченко Н.В., Макаров К.Ю., Киселева Т.В., Крашенинникова О.О., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Особенности хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Сибирский Научный Медицинский Журнал. 2017; 1: 99-104.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; лобково-шеечная фасция; внеклеточный матрикс; гепараназа; менопауза; недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

БАКТЕРИЦИДНО-ЛИМФОСТИМУЛИРУЮЩИЙ КОКТЕЙЛЬ В ЛЕЧЕНИИ ФЛЕГМОН СТОПЫ

[1]Акрамов Э.Х., [2]Бейсембаев А.А., [2*]Габитов В.Х., [1]Курамаева Т.Э., [3]Сулайманкулова С.К., [2]Омурбек уулу Улукмырза, [4]Халмурзин А.А.
[1]Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии МЗ КР; [2]Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина, кафедра анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии; [3]НИИ химии и фитотехнологий НАН КР, лаборатория нанотехнологий; [4]Чуйская областная объединенная больница, г. Бишкек, Кыргызстан
v-gabitov@mail.ru

Введение. Основу системной фармакотерапии в лечении хирургических инфекций составляют антибактериальные средства и препараты, направленные на улучшение микроциркуляции пораженного участка [1]. В настоящее время проводится множество исследований по разработке бактерицидных материалов на основе наноструктур серебра [2, 3]. Известен традиционный способ обработки ран перекисью водорода [4] (вещество содержит до 3,3% перекиси водорода H2O2). Но, как показывает наш опыт [5], использование перекиси водорода в качестве антисептика часто не позволяет достичь быстрого и эффективного заживления ран, что, вероятно, связано с разложением перекиси водорода и быстрым удалением молекулярного кислорода. Наиболее безопасный и щадящий метод лечения – это лимфотропная терапия [6], а выраженными лимфопротекторными свойствами обладает хитозан и его производные [7]. Он стимулирует образование грануляционной ткани и, таким образом, обладает ранозаживляющими свойствами [8]. В процессе восстановления ионов серебра не исключается участие как альдегидных групп хитозана по реакции Толленса, так и непротонированных амино-групп [9]. Таким образом, после восстановления катиона серебра образуются наночастицы серебра, которые играют роль модификаторов хитозана. Поэтому наиболее перспективным направлением в лечении флегмон может быть использование комплекса с бактерицидными и лимфо-стимулирующими свойствами.

Цель работы – повышение эффективности лечения флегмон конечностей путем применения инновационной антибактериальной композиции перекиси водорода с наносеребром в комплексе с лимфостимуляцией.

Материалы и методы. Материалом для исследования были 112 больных с гнойно-некротическими флегмонами нижних конечностей, которые находились на лечении в хирургических отделениях Научного центра реконструктивно-восстано-вительной хирургии МЗ КР и Чуйской областной объединенной больницы. Все больные были разделены на 2-е группы (контроль – традиционное лечение n-82; основная, n-30 – дополнительное применение бактерицидно-лимфотропного коктейля). От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и КР. У всех больных раневая инфекция проявляется в виде боли в ране, отека и гиперемии мягких тканей в ее окружности, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижение уровня гемоглобина, увеличением СОЭ, из раны выделяется гнойный экссудат. У больных основной и контрольной групп с флегмонами была характерна микробная обсемененность до 100 м.т./г ткани, при этом в 60% наблюдений микрофлора резистентна к широко применяемым антибиотикам. Общеизвестно, что в процессе гнойно-некротического расплавления мягких образуются молекулы средней массы (МСМ), которые далее попадают как в кровеносную, так и лимфатическую систему, и их количество опосредованно свидетельствует об уровне интоксикации организма. Поэтому о состоянии интерстиция в зоне флегмоны стопы мы судили по уровню МСМ, которые определялись фотоколориметрически в плазме крови оттекающей от пораженной конечности в большую подкожную вену.

Результаты и обсуждение. В обеих группах лечение осуществлялось следующим образом: проводится первичная хирургическая обработка очага флегмоны с иссечением некроти-зированных (не жизнеспособных) тканей. В основной группе дополнительно первым этапом проводится туалет раны с помощью

бактерицидного коктейля №1 (перекись водорода с наносеребром) до полного удаления из раны девитализированных тканей, а затем рана обрабатывается бактерицидно-лимфотропным гелем №2 (хитозановый гель с наносеребром и нанозолотом). Длительность ежедневных перевязок с последовательным использованием препаратов №1 и №2 зависит от размера гнойного очага. При обширной ране – наводящие швы. Обычно заживление происходит вторичным натяжением. Нами использованы наночастицы серебра и золота размерами 2,5-3,0 нм, полученные наноструктурированием массивного серебра и золота в плазме импульсной плазмы, создаваемой в дистиллированной воде между двумя серебряными электродами. Наночастицы серебра были переведены в раствор [10]. Приготовление коктейля хитозан – наносеребро: 20 г водорастворимого хитозана помещены в емкость с 500 мл дистиллированной воды. После 6 часового набухания в емкость добавлено 5 мл концентрированной уксусной кислоты. В результате перемешивания образовался хитозановый гель. В полученный хитозановый гель приливалось 5 мл 1% по серебру нанораствор. В результате описанных действий получен сшитый наночастицами серебра хитозановый гель концентрацией 10-4г/мл по серебру. При сравнительном сопоставлении традиционного и предложенного методов лечения флегмон стопы отмечена более эффективная курация при использовании бактерицидно-лимфотротных технологий. Применение наночастиц серебра с перекисью водорода и хитозановым биогелем значительно изменило местную динамику раневых процессов в сторону улучшения. Так, в основной группе (при использовании бактерицидно-лимфотротных технологий), уже на 3-и сутки местный клинический эффект проявлялся уменьшением гиперемии кожи, отека вокруг раны, количества раневого отделяемого, а также нормализацией температуры. Важное значение имели и сроки очищения ран от гнойно-некротических масс и появление грануляций. Очищение ран от раневого детрита в основной группе наступало через 5 суток, тогда как, при традиционном лечении только через 9 дней после лечения, то есть в 1,8 раза быстрее, а начало закрытия раны наступает в 1,7 раза раньше. Наиболее информативным показателем является лейкоцитарный индекс интоксикации, который увеличен к моменту поступления больных

более чем в 10 раз и снижение его в послеоперационном периоде ярко демонстрирует эффективность работы дренажной системы конечности при региональной санации интерстициального пространства стопы по предложенной методике. При использовании развернутой формулы крови норма ЛИИ составляет 1,0 (Кальф – Калиф). Сравнительные данные показали, что применение бактерицидно-лимфостимулирующих технологий в 2,5 раза ускоряет процесс лечения данной патологии. При нанесении на раневую поверхность предложенного препарата (бактерицидно-лимфо-тропного геля) было показано бактерицидное и бактериостатическое действие наносеребра, нанозолота и хитозана. Комплексное использование пероксида водорода, наносеребра, нанозолота и хитозанового геля способствует раннему стиханию воспаления путем снятия интерстициального отека тканей и более раннему развитию грануляционной ткани. При гистологическом исследовании тканей, появление в ране молодой соединительной ткани и формирование грануляций в основной группе отмечалось на 4-5 сутки, а в контрольной группе – не ранее 10-го дня после лечения. Таким образом, по нашим данным, в зависимости от вида применяемых способов обработки раны при флегмоне стопы динамика течения раневого процесса была различной, а именно, включение в комплекс лечения гнойных ран бактерицидно-лимфотропных технологий значительно изменило местную динамику процесса реабилитации в сторону значительного улучшения. При сравнительном сопоставлении традиционного и предложенного методов лечения флегмон конечностей отмечена более эффективная курация данной патологии (мазки-отпечатки, пребывание на койке, динамика температуры и уровень интоксикации). Это позволяет в 2,5-3 раза ускорить гладкое течение раневого процесса, а динамика МСМ свидетельствует о том, что применение лимфостимуляции при флегмоне стопы значительно ускоряет процесс детоксикации интерстиция мягких тканей пораженной конечности и создает возможность её сохранения. К большому сожалению, в группе контроля даже при применении антибиотиков широкого спектра действия не спасало конечность к распространению гнойно-некротического процесса, и для борьбы с нарастающим септическим состоянием возникала необходимость ампутации стопы. Эффективность применения инновационной

антибактериальной композиции перекиси водорода с наносеребром и нанозолотом в комплексе с лимфостимуляцией при флегмоне стопы, по-видимому, зависит от четырех факторов: 1) само серебро является бактерицидным для 600 вариантов микробных тел [3]; 2) наносеребро пролонгирует действие перекиси водорода в ране; 3) комплекс наносеребра с хитозановым гелем положительно влияет на интерстиций региона; 4) нанозолото является иммуностимулятором макрофагальной реакции региональных лимфатических узлов, направленных на повышение общего иммунного статуса организма. Все это в комплексе создает возможность сохранения конечности больных от вынужденной ампутации стопы (табл.).

Таблица. Результаты применения бактерицидно-лимфотропного коктейля

Группы	Количество больных	Вынужденные ампутации
Традиционное лечение	82	19 больных (23%)
Традиционное лечение+применение бактерицидно-лимфотропного коктейля	30	2 больных (6,6%)

Выводы:

1) Применение предложенного препарата (бактерицидно-лимфостимулирующий коктейль) в лечении флегмон конечностей приводит к выраженному снижению отечных явлений, что свидетельствует об ускорении регенерации и восстановлении структуры региона.

2) Применение бактерицидно-лимфостимулирующего коктейля создает возможность сохранения конечности больных от вынужденной ампутации стопы.

3) Использование бактерицидной добавки на основе наночастиц серебра и золота – перспективное направление в области нанобиотехноголий.

Литература:

1. Савельев В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство. В 3 т. / Под. ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2018.1 т. 864.
2. Бурмистров В.А., Рачковская Л.Н., Попова Т.В., Котлярова А.А., Королев М.А., Летягин А.Ю. Перспективы применения

препаратов коллоидного серебра для активной санации организма от патогенных микробов // Вестник КРСУ, 2018. - Том 18. - № 9. - С. 23-26.
3. Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран // Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2015. - т. 14. - № 3. - С.85-91.
4. Акрамов Э.Х., Габитов В.Х., Омурбек уулу Улукмырза, Сулайманкулова С.К. Применение наносеребра в комплексе с лимфостимуляцией как способ профилактики развития нагноения обширных хирургических ран // The way of Science, 2019. - № 7 (65). - С. 50-53.
5. Габитов В.Х., Омурбек уулу Улукмырза, Сулайманкулова С.К. Способ ускорения регенерации хирургических ран комплексом перекиси водорода с наносеребром и хитозаном // Евразийский союз ученых, 2019. - № 7 (64). - С. 32-34.
6. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Морозов В.В. Клиническая лимфология. Новосибирск, 2008. - 240 с.
7. Коненков В.И.,Бородин Ю.И., Любарский М.С., Лимфология.- Новосибирск: Изд. «Манускрипт», 2012.- 1104 с.
8. Subhapradha N, Suman S, Ramasamy P, Saravanan R, Shanmugam V, Srinivasan A, Shanmugam A. Anticoagulant and antioxidant activity of sulfated chitosan from the shell of donacid clam Donax scortum (Linnaeus, 1758) // Int. J. Nutr. Pharm. Neurol. Dis. – 2013. – Vol.3, №1. – P. 39-45.
9. Апрятина К. В. Полимерные композиции на основе хитозана медико-биологического назначения. /Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, 2018. - Нижний Новгород. - 147 с.
10. Сулайманкулова С.К., Маметова А.С., Гаффорова Х.И. Способ получения нанорастворов. // Патент КР. – Бишкек, 2012. - № 1502.

Ключевые слова: флегмона стопы; хитозан; лимфостимуляция; наносеребро; нанозолото; бактерицидно-лимфостимулирующий коктейль.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ С ИНДОЦИАНИНОМ ЗЕЛЕНЫМ В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

[1,2*]Алексеев М.В., [1]Рыбаков Е.Г., [1,2]Шелыгин Ю.А.
[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им.А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; [2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия
doctor-pro@mail.ru

Введение. Колоректальный рак является одной из основных причин смерти от онкологических заболеваний во всем мире. Пятилетняя общая выживаемость для неметастатического колоректального рака напрямую коррелирует с классификацией pTNM и составляет 95% для I стадии, 76% для II стадии и 64% для III стадии рака. Хотя прогноз относительно благоприятен для пациентов с раком толстой кишки I и II стадии, у 30% пациентов III стадии в послеоперационном периоде возникает рецидив онкологического заболевания. Помимо появления гематогенных метастазов и циторедуктивного характера оперативного вмешательства, причиной рецидива могут быть, не обнаруженные на дооперационном этапе по данным рентгенологических методов обследования и, вследствие этого, неудаленные во время операции, метастазы в лимфатические узлы (ЛУ). Сложность до- или интраоперационного выявления пораженных лимфоузлов в брюшной полости и малом тазу определяет актуальность данного исследования. В течение последнего десятилетия флуоресцентная навигация с индоцианином зеленым (ICG-FI) активно начала применяться в колоректальной хирургии. Данный метод показал свою безопасность и может использоваться в хирургии колоректального рака для выявления опухоли, метастазов в печени и лимфоузлов. Мы попытались систематизировать имеющийся литературный опыт выявления лимфоузлов в лечении колоректального рака посредством ICG-FI.

Цель работы – улучшить результаты лечения больных колоректальным раком при помощи применения флуоресцентной навигации с индоцианином зеленым для поиска путей лимфооттока от опухоли и выявления метастатических лимфоузлов.

Материалы и методы. Посредством поиска в базе медицинской литературы PubMed были выявлены все исследования, посвященные флуоресцентной навигации лимфоузлов у больных колоректальным раком. Далее проведен систематический анализ исследований с определением технических особенностей и параметров эффективности методики. Отдельно были проанализированы мета-анализы, на основании которых были сделаны выводы о эффективности методики.

Результаты и обсуждение. Выявление сторожевых лимфатических узлов очень важно при различных онкологических заболеваниях. Этот метод основан на теории, по данным которой лимфатическое метастазирование рака происходит сначала в ближайший на пути оттока лимфы сторожевой лимфоузел, который можно обнаружить с помощью инъекции красителей, радиоизотопов или их комбинации. Следовательно, удаление и патоморфологическое исследование этого узла может позволить провести оценку наличия или отсутствия метастатического поражения лимфоузлов у конкретного пациента, что даст возможность выполнения местного иссечения опухоли при отсутствии метастазов или укажет на необходимость выполнения лимфодиссекции при их наличии. В последнее время для этой цели в колоректальной хирургии все чаще используется флуоресцентная визуализация с использованием индоцианина зеленого (ICG) – флуоресцентного соединения трикарбоцианина, которое поглощает свет в ближней инфракрасной области при 806 нм и излучает свет с немного большей длиной волны 830 нм. При внутривенном введении ICG быстро связывается с белками плазмы. При субсерозном или подслизистом введении в толстой кишке, из-за своего небольшого размера и веса (775 Да), флуоресцент по лимфатическим сосудам попадает в лимфоузлы, где накапливается в макрофагах. Этот

процесс, посредством флуоресцентной визуализации с индоцианином зеленым позволяет выявлять сторожевой лимфоузел и лимфатический отток от злокачественной опухоли толстой кишки. При поиске в базе медицинской литературы PubMed были выявлены 18 исследований и 3 мета-анализа, посвященные методике ICG-FI в лечении колоректального рака, анализ которых был проведен. В мета-анализ Emile et al. (2017) включено 12 исследований, посвященных использованию ICG-FI при колоректальном раке [4]. Медиана чувствительности и специфичности выявления пораженных лимфоузлов составила 73% и 100%. Однако, авторы отмечают значительную неоднородность исследований, включенных в мета-анализ, что может поставить под угрозу надежность результатов. В мета-анализ Ankersmit et al. (2019) включено восемь исследований, посвященных использованию ICG-FI при раке толстой кишки [1]. Совокупная частота выявления сторожевых лимфоузлов и отрицательная прогностическая ценность показали приемлемые результаты: 0,96 (95% ДИ 0,88-1,0) и 0,81 (95% ДИ 0,73-0,86), соответственно. Однако была отмечена низкая чувствительность метода при выявлении пораженных лимфоузлов – 0,63 (95% ДИ 0,51 –0,74), которая сопровождалась большим разбросом – от 33 до 85% по результатам разных исследований, что, по мнению авторов, может быть связано с разнообразием проведения методики ICG-FI. В мета-анализ Burghgraef et al. (2020) включено 10 исследований [2]. Для пациентов с раком толстой кишки T3-T4 была обнаружена общая точность – 70% и чувствительность – 21%. Для пациентов с раком толстой кишки T1-T2 общая точности составила 97%, а чувствительность – 73%. Авторы отмечают, что процедура выявления сторожевого лимфатического узла с использованием флуоресценции при раке толстой кишки на ранней стадии (T1-T2) выглядит многообещающе, при этом низкая чувствительность на более поздних стадиях (T3-4) требует проведения крупных исследований. Неоднородность результатов представленных исследований и сложности при их анализе связаны с отсутствием стандартизации методики ICG-FI и, как следствие, различиями в ее выполнении. Первая особенность

заключается в выборе места инъекции ICG, авторами, как правило, используется субсерозное или подслизистое введение. При этом отмечаются трудности при субсерозном введении флуоресцента, заключающиеся в сложности точного введения препарата, что влияет на его распределение по лимфатическим сосудам. При этом отмечается, что подслизистое введение ICG технически просто выполнимо, препарат лучше распределяется по лимфатическим сосудам, дренирующим опухоль, однако требует привлечения врача-эндоскописта. Также отмечается необходимость выполнения ICG-FI непосредственно после введения препарата для более точного выявления первого сторожевого лимфоузла. Задержка более чем в 15 минут приводит к флуоресценции нескольких лимфоузлов, что требует патоморфологического исследования большего количества лимфоузлов, что удорожает процедуру и снижает ее чувствиительность. Также отмечается сложности выявления лимфоузлов у пациентов с ожирением, так как большое количество жировой клетчатки в мезоколон затрудняет поиск флуоресцирующих лимфоузлов. Нельзя не отметить, что наибольшая чувствительность методики ICG-FI отмечена у пациентов с опухолями размерами не более 3,5 см и глубиной прорастания T1-2. Снижение чувствительности при более крупных и распространенных (T3-4) новообразованиях связано с возможностью разрушения лимфатических сосудов опухолью и вовлечением в лимфоотток соседних областей, что может увеличивать количество ложноотрицательных результатов.

Выводы. Таким образом, по результатам проведенного анализа найденной литературы, можно сделать некоторые выводы. Во-первых, флуоресцентная навигация с индоцианином зеленым для поиска сторожевых лимфоузлов при колоректальном раке – новая методика, которая активно входит в хирургическую практику. Во-вторых, данная методика является безопасной для пациента и не имеет выраженных технических трудностей для ее выполнения. В-третьих, отсутствие стандартизации методики и небольшое количество исследований с малым количеством участников, не позволяет делать выводы о эффективности ICG-FI в отношении

выявлении пораженных лимфоузлов при колоректальном раке. И наконец, необходимо проведение собственного исследования для отработки техники проведения и определения эффективности ICG-FI.

Литература:

1. Ankersmit M, Bonjer HJ, Hannink G et al. Near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node identification in colon cancer: a prospective single-center study and systematic review with meta-analysis. Tech Coloproctol. 2019; 23: 1113-1126. https://doi.org/10.1007/s10151-019-02107-6.
2. Burghgraef TA, Zweep AL, Sikkenk DJ, van der Pas MHGM, Verheijen PM, Consten ECJ. In vivo sentinel lymph node identification using fluorescent tracer imaging in colon cancer: a systematic review and meta-analysis, Critical Reviews in Oncology / Hematology (2020). doi: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103149.
3. Chand M, Keller DS, Joshi HM et al. Feasibility of fluorescence lymph node imaging in colon cancer: FLICC. Tech Coloproctol. 2018; 22: 271–277 (2018). https://doi.org/10.1007/s10151-018-1773-6.
4. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M et al. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. J Surg Oncol. 2017; 116: 730-740. https://doi.org/10.1002/jso.24701.
5. Keller DS, Ishizawa T, Cohen R, Chand M. Indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery: overview, applications, and future directions. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2017; 2(10):757-766. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30216-9.
6. Liberale G, Bohlok A, Bormans A, Bouazza F, Galdon MG, El Nakadi I, Bourgeois P, Donckier V. Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection in Colorectal Cancer: A Systematic Review, European Journal of Surgical Oncology (2018), doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.034.

Ключевые слова: колоректальный рак; флуоресцентная визуализация; индоцианин зеленый: лимфоузлы.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛИПЕДЕМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ И НУТРИЦЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

*Апханова Т.В., [1]Герасименко М.Ю., [2]Сергеев В.Н., [1]Кульчицкая Д.Б., [1]Кончугова Т.В., [3]Сапелкин С.В., [4]Саганова Т.Р.

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, г. Москва, Россия; [2]ФГБОУ дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ, г. Москва, Россия; [3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Россия; [4]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва, Россия

apkhanova@yandex.ru

Введение. Липедема – хроническое заболевание, связанное с аномальным симметричным разрастанием подкожно-жировой клетчатки, преимущественно конечностей, и сопровождающееся в различной степени выраженности отеками нижних конечностей. Липедемой страдает около 11% женщин в возрасте старше 30 лет, при этом верхние конечности поражаются значительно реже, чем нижние, но стопы и кисти никогда не затрагиваются [1, 2]. Трудности диагностики липедемы обусловлены до сих пор неизвестной этиологией заболевания, которое не имеет в МКБ-10 своего кода. Симптоматическое лечение в первую очередь должно быть направлено на уменьшение субъективных жалоб и косметических дефектов, а также на предотвращение прогрессирования липедемы и инвалидизации. Применение мануального лимфодренажа для лечения липедемы не имеет доказательной базы, поскольку при липедеме лимфатические коллекторы анатомически интактны, при этом сохранена дренирующая функция паховых лимфоузлов [3]. Достижение редукции локальных жировых отложений, а также нормализация общего веса тела являются конечными целями долгосрочного лечения липедемы. Целями консервативного лечения липедемы являются изменение образа жизни, формирование правильных пищевых привычек, нутрицев-

тическая коррекция пищевого и микроэлементного статуса, контроль веса, достаточная физическая активность, а также воздействие на уменьшение отеков [4]. В настоящее время кетогенная диета (КД) все шире применяется для лечения ожирения. Снижение уровня потребляемых углеводов при КД приводит к использованию жиров в качестве основного источника энергии за счет метаболизма кетоновых тел (3-гидроксибутират, ацетат, ацетоацетат), образующихся в печени в процессе кетогенеза, что повышает риск развития жирового гепатоза. КД влияет на микробиом кишечника двухфазно: в начале лечения резко снижает разнообразие и богатство микрофлоры кишечника, приводя к развитию дисбиоза кишечника, нормализующегося до исходного уровня через 12 недель. В результате анаэробной деятельности резидентной микробиоты толстой кишки образуются коротко-цепочечные жирные кислоты (КЦЖК), регулирующие интенсивность метаболических процессов через систему сигнальных молекул, воздействующих на рецепторы свободных жирных кислот (FFAR2-3 – free fatty acid receptor). Повышенная экспрессия FFAR2, FFAR3 обнаружена в жировой ткани и толстом кишечнике. Установлено, что при липедеме FFAR2 сохраняют энергию за счет стимуляции липогенеза и ингибирования липолиза [6, 7]. Все это послужило основанием для постановки исследования по изучению применения КД с целью снижения жировых отложений на конечностях пациенток с липедемой, с изучением особенностей редукции жировой массы и показателей гормонов жирового и углеводного обменов на фоне применения КД и нутрицевтической коррекции пищевого статуса пациенток.

Цель работы – изучить влияние кетодиеты, сопровождающейся коррекцией изменений микробиома кишечника и гепатопротекцией, на редукцию жировых отложений при липедеме и динамику изменения гормонов липидного и углеводного обменов.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациенток с липедемой нижних конечностей I-III стадий по классификации Meier-Vollrath I., Schmeller W. (2004) [22]. Средний возраст пациенток составил 55,86±11,81 лет, длительность заболевания – 10,2±2,4 лет. Исследование было проведено на базе

поликлиники и дневного стационара ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России с 2015 по 2020 годы. Больные были случайным образом разделены на 2 группы: *1-я группа* (n=30) получала лечение, включавшее низкокалорийную диету (НКД) (1300 ккал/сутки) со структурой рациона: белки – 15%, жиры – 25%, 60% – сложные углеводы; лечебную гимнастику (ЛГ) в зале, включающую последовательные упражнения на основные группы мышц туловища и конечностей, 30 минут в день, 5 дней в неделю, на курс 10-12, а также физическую активность (ФА) в виде ежедневной ходьбы до 3-5 км/день; *2-я группа* (n=30) получала модифицированный вариант кетодиеты Аткинса (МКДА), включающий белки – 55%, жиры – 30%, углеводы – 15%; ЛГ в зале и ходьбу 3-5 км/день, а также нутрицевтическую коррекцию повышенного аппетита, пробиотического состава кишечника, гепатопротекцию. Нутрицевтическая коррекция пациенткам 2-й группы проводилась нутриентами: анорексиком – гелем из гомогенизированных бурых водорослей семейства фукусов Баренцева моря (по 1 столовой ложке за 30 минут перед обедом и ужином, запивая 1 стаканом жидкости, ежедневно); метапребиотическим препаратом, содержащим природные фруктоолигосахариды, инулин и метабиотик – лактат кальция, стимулирующие рост и размножение нормобиоты (по 2 табл. х 3 раза в день после приема пищи), а также гепатопротектором, содержащим аминокислоты аргинин, лейцин, изолейцин, валин (по 2 таблетке х 2 раза в день во время приема пищи). Длительность курса лечения составила 4 недели. Применялись антропометрические методы контроля: измерение окружностей конечностей в симметричным точках нижних конечностей (стопа, голень и бедро), окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ) до и после 4-х недельного курса лечения. Для исследования распределения состава тела и количественной оценки отеков и жировой ткани в организме применялся метод биоимпедансометрии (БИМ) с использованием анализатора состава тела «Медасс АВС-02» («МЕДАСС», Россия). Проводилось исследование показателей печеночного обмена, липидного спектра крови, а также уровня инсулина и лептина в плазме крови до и после курса лечения. Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0 («StatSoft»,

США) с оценкой достоверности различий между двумя средними величинами при помощи парного t-критерия Стьюдента. Различия между средними величинами считались достоверными при $p<0,05$. Проведен корреляционный анализ показаний веса тела, показателей биоимпедансо-метрии и показателей лептина и инсулина в плазме крови до и после лечения с использованием корреляционного анализа Спирмена.

Результаты и обсуждение. Все пациентки до лечения предъявляли жалобы на симметричное увеличение в объеме нижних конечностей за счет непропорциональных жировых отложений в области бедер, ягодиц и голеней, без вовлечения стоп. Больных беспокоили ощущение тяжести и дискомфорта в ногах с умеренной чувствительностью и болезненностью при пальпации. Симптом Штеммера был отрицательным. Кожа конечностей при пальпации мягкая, рыхлая, умеренно болезненная в области отложения жировой ткани, с неровной поверхностью за счет эффекта «апельсиновой корки». Отмечалось резкое разделение нормальных и аномальных тканей на лодыжке (манжетный признак липедемы). У большинства пациенток отмечался II и III типы липедемы ног, в 30% в сочетании с типом IV (с вовлечением жирового разрастания на руках). Через 4 недели исследования у больных *1-й группы* отмечено снижение массы тела с 93,89±17,82 кг до 91,77±17,13 кг (на 2,3 %, $p<0,05$). По данным БИМ отмечено снижение ИМТ с 34,23±6,30 кг/м² до 33,10±5,73 кг/м² (на 3,1%, $p<0,05$); снижение тощей и активной клеточной массы на 7,95% и 5,02% соответственно, уменьшение скелетно-мышечной массы на 4,1%, $p<0,05$, а также уменьшение общей жидкости за счет внеклеточной жидкости, на 3,4% и 4,18%, $p<0,05$, соответственно. Показатели биохимических тестов выявили статистически значимое снижение общего холестерина с 6,18±0,89 до 5,61±0,66 ммоль/л, $p<0,05$ и фракции ЛПВП с 1,66±0,44 до 1,41±0,20 ммоль/л, $p<0,05$, а также повышение фракции триглицеридов крови (ТГ) с 1,36±0,51 до 1,53±0,52 ммоль/л, $p<0,05$. Динамика уровней трансаминаз крови, инсулина были статистически незначимыми, лептин снизился с 59,76±29,38 до 45,37±28,68 нг/мг (на 12,73%, $p<0,001$). У больных *2-й группы*, получавших МКДА и комплексную нутрицевтическую коррекцию пищевого статуса, на фоне ФА и ЛГ в зале, отмечено

снижение веса с 92,69±15,79 кг до 89,23±14,61 кг (на 3,74 %, p<0,001). По данным БИМ отмечено снижение жировой массы на 6,49% p<0,001; тощей массы на 4,56%, p<0,05; снижение общей жидкости и внеклеточной жидкости на 5,93% и 6,32%, p<0,001, соответственно. Произошли статистически значимые изменения биохимических показателей: снизились уровни общего холестерина с 6,36±1,03 до 5,81±0,94 ммоль/л, p <0,05, триглицеридов с 1,47±0,48 до 1,17±0,25 ммоль/л, p<0,05, АсТ с 23,14±5,53 до 20,15±4,20, p<0,0001, гамма-глютамил-трансферазы (ГГТ) с 59,46±82,63 до 48,10±66,79 ЕД/л, p<0,05. В результате снижения веса и уменьшения жировой массы отмечено снижение экспрессии лептина с 57,53±18,41 до 39,09±14,00 нг/мг (на 32,02 %, p<0,001); снижение уровня инсулина крови с 11,05±4,14 до 9,96±3,04 мкМЕ/мл (на 9,87%, p<0,05). Для оценки возможности корреляции между показателями массы тела, БИМ и экспрессии гормонов жировой ткани и инсулина проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Выявленная корреляционная зависимость результатов лечения у пациенток *1-й группы*: масса тела после/жировая масса после r=0,89, p<0,05; масса тела после/общая жидкость после r=0,87, p<0,05; масса тела после/внеклеточная жидкость после, r=0,81, p<0,05. Корреляционная зависимость результатов лечения у пациенток *2-й группы*: масса тела после/жировая масса после, r=0,82, p<0,05; масса тела после/общая жидкость после, r=0,77, p<0,05; масса тела после/внеклеточная жидкость после, r=0,68, p<0,05; масса тела после/ОБ после r=0,82, p<0,05; ОБ после/жировая масса после, r=0,77, p<0,05; ОБ после/лептин после, r=0,58, p<0,05. Из приведенных выше результатов корреляционного анализа следует, что у пациенток обеих групп отмечалось снижение массы за счет дренирования избытка жидкости, за счет внеклеточной жидкости, что свидетельствует об эффективности ФА и ЛГ в зале, но корреляция объемов конечностей (ОБ) с массой тела выявлена только у пациенток 2-й группы, более того, у пациенток 2–й группы выявлена также корреляция между ОБ после/лептином после лечения, что может свидетельствовать о возможности коррекции избыточных жировых отложений на бедрах при липедеме при применении кетодиеты и комплексной нутрицевтической поддержки. У пациентов 1-й группы, по данным

БИМ, наряду с потерей жировой массы отмечено снижение активной клеточной и скелетно-мышечной массы, что расценивалось нами как результат дисбаланса между возросшей потребностью организма в энергетических и пластических веществах при выполнении комплексных физических упражнений (ЛГ в зале, ходьба) и компенсаторной активации процессов глюконеогенеза за счет катаболизма мышечных белков, что приводит к ухудшению интенсивности обмена веществ и истощению функциональных резервов, что подтверждается уменьшением значения фазового угла на 9,74% ($p<0,05$). У пациенток 1-й группы отмечалось также повышение фракции ТГ в крови, свидетельствующее о повышении образования жиров в печени. У пациентов 2-й группы, получавшей на фоне МКДА водорослевый продукт-гель и метапребиотик, восстанавливающие микробиоценоз кишечника, установлено более выраженное снижение ИМТ на 3,61% ($p<0,001$) за счет уменьшения избыточной жировой массы, $p<0,001$ и внеклеточной жидкости, $p<0,001$, сохранения уровня активной клеточной массы и значений фазового угла, свидетельствующих о повышении физической активности, уровня работоспособности и восстановления метаболической регуляции на фоне сохранения функциональных резервов. Включение корректора микробиоты кишечника позволяет восстановить резидентную кишечную микрофлору и дефицит КЦЖК. В свою очередь нормализация микробиоты кишечника проявляется большим снижением веса за счет снижения жировой массы, без потери скелетно-мышечного компонента, что контролируется при проведении БИМ.

Выводы. Таким образом, разработанная немедикаментозная программа лечения больных с липедемой, включающая кетодиету, нутрицевтическую коррекцию дисбиоза и гепатопротекцию, а также физические упражнения эффективно снижает массу тела, приводит к редукции жировой массы, объема конечностей, устраняет отеки, избыточную внеклеточную жидкость. Кетогенная диета в сопровождении нутрицевтической коррекции микробиома кишечника и гепатопротекции может эффективно применяться в комплексе с физическими нагрузками с целью снижения массы тела, жировой массы и отеков, о чем свидетельствует положительная динамика

объемных показателей конечностей, показателей БИМ и снижения уровня экспрессии лептина и инсулина, коррелирующих с уровнями снижения жировой массы и свободной жидкости.

Литература:

1. Buso G, Depairon M, Tomson D, Raffoul W, Vettor R, Mazzolai L. Lipedema: A Call to Action! // Obesity 2019, 27, 1567–1576. doi: 10.1002/oby.22597
2. Herbst KL, Mirkovskaya L, Bharhagava A, Chava Y, Te CHT. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. // Arch. Med. 2015, 7, 1–8.
3. Halk AB, Damstra RJ. First Dutch guidelines on lipedema using the International Classification of Functioning, Disability and Health. // Phlebology 2017, V. 32(3) 152–159. doi: 10.1177/0268355516639421
4. Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M. Lipedema – pathogenesis, diagnosis and treatment options. // Dtsch Arztebl Int 2020 117:396–403. doi: 10.3238 / arztebl.2020.0396
5. Keith L, Seo CA, Rowsemitt C, Pfeffer M, Wahi M, Staggs M, Dudek J, Gower B, Carmody M. Ketogenic diet as a potential intervention for lipedema. // Medical Hypotheses. Volume 146 (2021), 110435, ISSN 0306-9877, https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110435.
6. Чихачева Е.А., Селиверстов П.В., Ерофеев Н.П., Добрица В.П., Радченко В.Г. Повышение эффективности терапии пациентов с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочечными жирными кислотами. // Лечащий врач. 2013; №1. С. 85-91.
7. Al-Ghadban S, Diaz ZT, Singer HJ, Mert KB, Bunnell BA. Increase in Leptin and PPAR-γ Gene Expression in Lipedema Adipocytes Differentiated in vitro from Adipose-Derived Stem Cells. // Cells. 2020;9(2):430. doi:10.3390/cells9020430

Ключевые слова: липедема; нижние конечности; кетодиета; нутрицевтики; биоимпедансометрия; жировая масса; лептин; микробиота кишечника.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО УВЕИТА, СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ

[1]Арбеньева Н.С., [1]Братко В.И., [3]Повещенко О.В., [1,2]Трунов А.Н., [1]Черных В.В.

[1]ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» З РФ», Новосибирский филиал, г. Новосибирск, Россия; [2]«ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» СО РАН, г. Новосибирск, Россия; [3]НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия

nauka@mntk.nsk.ru

Введение. Социальная и экономическая значимость проблемы увеитов обусловлена тем, что снижение зрения и слепота развиваются у лиц молодого трудоспособного возраста, в среднем 30,7-45 лет [1, 2]. Заболеваемость увеитами в мире составляет от 15 до 38 человек на 100 тыс. населения [1]. Среди всех увеитов 25-30% составляют увеиты, ассоциированные с системными заболеваниями, которые приводят к инвалидности по зрению в 50-60% случаев [1]. Наиболее распространенной причиной нарушения зрения у пациентов с увеитом является макулярный отек, который развивается при любой локализации воспалительного процесса в 38-84% случаев, имеет склонность к рецидивированию и часто ассоциируется с системными заболеваниями [3-7].

Цель работы – оценить клинико-офтальмологическую эффективность применения комплексной схемы лечения аутоиммунного увеита, сопровождающегося макулярным отеком.

Материалы и методы. В исследование были включены 120 человек (176 глаз) от 18 до 50 лет с увеитом, ассоциированным с системными заболеваниями, сопровождающимся макулярным отеком: 46 мужчин, 74 женщин. У всех пациентов развитие увеита происходило на фоне системных заболеваний (анкилозирующего спондилоартрита, псориатической артропатии, системной красной волчанки, недифференцированного артрита, ревматоидного артрита и болезни Бехчета). Все включенные в исследование пациенты

получали базисную терапию по поводу системного заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 70 пациентов (100 глаз), получавших комплексное лечение (противовоспалительную терапию и инъекции аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами). Количество мужчин в группе было 35 (50%), женщин – 35 (50%). Средний возраст пациентов составил 30,67±1,12 лет. Группу сравнения составили 50 пациентов (76 глаз), получавших только противовоспалительную терапию. Количество мужчин в группе было 16 (32%), женщин – 34 (68%). Средний возраст пациентов составил 32,17±1,4 лет. Всем пациентам проводились стандартные офтальмологические методы исследования, ультразвуковое исследование «Ellex Eye Cubed», (Австралия), ОКТ макулярной зоны «RTVue-100 XR Avanti» (Optovue, США), микропериметрия «Maia» (Centervue, Италия). Пациентам обеих групп проводили противовоспалительное лечение: бетаметазон дипропионат и динатрия фосфат 0,5 параэкваториально №1 в область пораженного глаза; дексаметазон 4-8 мг внутривенно №5; фуросемид внутривенно 2,0 №5; электрофорез с преднизолоном №7 в область пораженного глаза. Пациентам основной группы проводили введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфо-циркуляции, на стороне пораженного глаза 4,0 мл в количестве 3 инъекций с интервалом в 72 часа. Аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами, получали из периферической крови пациентов осаждением в течение 7 мин при 3700 об/мин на центрифуге («EBA 20», Hettich, Германия) в пробирках («Plasmolifting™»), содержащих натрия гепарин со специализированным тиксотропным гелем. Подсчитывали количество тромбоцитов и концентрировали их в 1 мл плазмы. Забор периферической крови и приготовление аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, проводили в 1 день начала лечения. Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблицы. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 StatSoftInc. (USA). В исследовании были использованы методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде M±m, где M – средняя, m

– ошибка средней. Статистически значимыми различиями считали при $p<0,05$. У всех пациентов было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования.

Результаты и обсуждение. Установлено, что при аутоиммунном увеите с макулярным отеком определяется повышение максимально корригированной остроты зрения, более выраженное в основной группе, и уменьшение степени активности увеита. До начала лечения у пациентов основной группы и группы сравнения максимально корригированная острота зрения составила 0,41±0,03; после лечения (10 день) острота зрения у пациентов основной группы составила 0,58±0,03, а у пациентов группы сравнения острота зрения до лечения составила 0,41±0,03, а после проведенной терапии 0,55±0,03. Показатели остроты зрения оставались стабильными в течение 6 месяцев. После лечения по данным биомикроофтальмоскопии у всех пациентов обследованных групп наблюдалось уменьшение выраженности воспалительной реакции в тканях глаза, по данным УЗИ глазного яблока в режиме В-сканирования после лечения у пациентов обеих групп в 100% случаев отмечалось уменьшение помутнений в стекловидном теле по интенсивности и площади, уменьшение толщины внутренних оболочек глаза. По данным ОКТ макулярной зоны были получены следующие результаты. Толщина сетчатки в фовеа в основной группе до лечения составила 453,21±16,97 μm, а в группе сравнения 361,57±14,09 μm. После лечения толщина сетчатки в фовеа в основной группе составила 299,17±9,39 μm (уменьшение на 154,04 μm), в группе сравнения 323,57±9,41 μm после лечения (уменьшение на 38,0 μm). Значения изучаемого показателя между группами после лечения были статистически значимо более высокими в группе сравнения ($p<0,05$). По данным микропериметрии было установлено отсутствие статистически значимого изменения изучаемого показателя в группе сравнения после лечения (20,75±0,84 dB и 21,09±0,99 dB, соответственно, $p>0,05$). В основной группе после лечения наблюдалось статистически значимое увеличение значений изучаемого показателя (19,22±0,51dB и 22,86±0,38 dB, соответственно, $p<0,05$). После проведенного лечения у пациентов основной

группы наблюдалось меньшее количество рецидивов по сравнению с группой сравнения. Наибольшая частота развития рецидивов увеита в основной группе наблюдалась в 46% случаев наблюдения (46 глаз) через 12 мес., а в группе сравнения в 55% (42 глаза) через 6 мес. Среди осложнений на фоне проводимой терапии наблюдалась офтальмогипертензия у пациентов основной группы в 2% случаев наблюдения (2 глаза), а у пациентов группы сравнения в 2,6% (2 глаза), которая купировалась назначением 2% раствора дорзоламида гидрохлорида 2 раза в сутки. После лечения 2% раствор дорзоламида гидрохлорид был отменен, отмена не сопровождалась повышением ВГД. Других осложнений на фоне лечения не отмечалось.

Выводы. Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении аутоиммунного увеита, сопровождающегося макулярным отеком, позволяет добиться улучшения клинико-офтальмологических показателей и приводит к снижению частоты развития рецидивов патологического процесса.

Литература:

1. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. *Клиническая офтальмология: РМЖ*. 2016; 3: 155-159.
2. Дубинина Т.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 3: 304-310. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-304-310.
3. Данилова Л.П., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Еманова Л.П., Поваляева Д.А., Жайворонок Н.И. Новые перспективы в лечении неинфекционных увеитов, осложненных кистозным макулярным отеком. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2017;3:20-23.
4. *Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом. Клинические рекомендации*. Под ред. Нероева В.В. М., 2015. doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111.
5. Сафонова О.В., Шиловских О.В., Носов С.П. Опыт применения имплантата дексаметазона для лечения кистозного макулярного отека у пациентов с хроническим неинфекционным увеитом и артифакией. *Практическая медицина*. 2016;6:149-152.
6. Fardeau C, Champion E, Massamba N. Uveitic macular edema. *Eye (Lond).*2016;10:1277-1292. doi: 10.1038/eye.2016.115.

7. Kozak I, Shoughy SS, Stone DU. Intravitreal Antiangiogenic Therapy of Uveitic Macular Edema: A Review. *J.Ocul.Pharmacol.Ther.* 2017. Feb 6. doi: 10.1089/jop.2016.0118.

Ключевые слова: увеит; макулярный отек; аутологичная плазма; обогащенная тромбоцитами.

ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИЯ В РАЗНЫХ УЧАСТКАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Асташов В.В., Кучук А.В., Рухадзе Д.Н., Дробышева М.М., Баснакьян К.С.

Российский университет дружбы народов, кафедра анатомии человека Медицинского института, г. Москва, Россия

vastashov3@gmail.com

Введение. С практической точки зрения очень важны прижизненные исследования лимфообращения в молочной железе, поскольку изменения параметров локальной микроциркуляции в отдельных участках железы могут свидетельствовать о развитии патологического процесса. К таким процессам относят фиброзно-кистозные мастопатии, своевременная диагностика и лечение которых очень важны для профилактики рака молочной железы [1]. Лимфатические капилляры являются начальным звеном лимфатической системы в сплетениях молочной железы, которые, сливаясь между собой, образуют более крупные коллекторные сосуды, впадающие в подмышечные грудные, подключичные и парастернальные лимфоузлы [2]. Знание особенностей лимфообращения в молочной железе имеет значение в выборе метода вмешательства и его радикальности.

Цель работы – выявить характерные особенности тканевой лимфомикро-циркуляции в различных участках кожи молочной железы у здоровых женщин в норме.

Материалы и методы. В работе обследовано тридцать здоровых женщин в возрасте от 19 до 21 года. Исследование лимфоциркуляции проводили с помощью лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) в коже молочной железы (левая), в точках, соответствующих основным путям оттока лимфы от молочной

железы: (точка 1) – надключичная ямка, (точка 2) – подключичная ямка (подключичный лимфатический путь); парастернальная линия – 2-е межреберье (точка 3), 3-е межреберье (точка 4), 4-е межреберье (точка 5) (парастернальный лимфатический и перекрестный пути); (точка 6) – эпигастральная область (путь Герота к эпигастральным лимфатическим и узлам брюшной полости); передняя подмышечная линия – 6-е межрберье (точка 7), 4-е межреберье (точка 8), 2-е межреберье (точка 10), середина дельтовидно-грудной борозды (точка 11) (пекторальный лимфатический путь к парамаммарным лимфатическим узлам и далее к подмышечным лимфоузлам); (точка 9) – среднеключичная линия, 2-е межреберье (транспекторальный лимфатический путь). В нашем исследовании параметры лимфотока изучали с помощью лазерного анализатора "ЛАЗМА МЦ-1" (ООО НПФ «Лазма», Россия) с несъемным волоконно-оптическим зондом. Показатель периферического лимфотока пропорционален произведению числа рассеивателей в лимфотоке на среднюю скорость их движения (10-40 мкм/с). Анализируя допплерограммы определяли динамику среднего значения показателя лимфоциркуляции в перфузионных единицах (пф.ед), среднеквадратического отклонения – (σ), коэффициента вариации – (Kv). Регистрируемые при ЛДФ показатели лимфотока, или величины перфузии тканей обрабатывали с использованием методов вариационной статистики, определяли достоверности различий с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p<0,05$. Ритмы флуктуаций рассеивателей в лимфотоке подвержены влиянию со стороны путей притока – активные модуляции, так и со стороны путей оттока – пассивные модуляции. Активные факторы– это миогенный (MF) и нейрогенный (NF) механизмы регуляции просвета сосудов. Пассивные факторы включают пульсовую волну со стороны артерий (CF) и модуляции, которые обеспечиваются дыхательными движениями грудной клетки (RF). В ЛДФ-анализаторе для определения спектра колебаний лимфотока используется математический метод вейвлет-преобразования. Ритмическая компонента при спектральном анализе ЛДФ-граммы характеризуется частотой – F, измеряемой в Гц [3].

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что в норме значения лимфоциркуляции в коже молочной железы отличаются на участках, соответствующих различным путям оттока лимфы от нее. Значения лимфоциркуляции наиболее выражены в проекции следующих путей оттока лимфы: 1) в проекции подключичного пути оттока лимфы от молочной железы, в точке 1 значения показателя лимфоцируляции составили 0,57±0,08 пф.ед, а в точке 2 – 0,39±0,08 пф.ед.; 2) в проекции парамаммарных лимфатических узлов, собирающих лимфу от нижнелатерального квадранта молочной железы, показатель лимфотока составил – 0,49±0,08 пф.ед.), в точке 8 – 0,46±0,08 пф.ед. Показатели лимфоциркуляции в проекции парастернального и подмышечного путей оттока лимфы от молочной железы, пути Герота (лимфатические сосуды в области эпигастрия) менее выражены по сравнению с показателями упомянутых путей. При исследовании значений лимфоциркуляции в парастернальном направлении оттока лимфы было отмечено, что значения показателя лимфотока в точке 4 достоверно ниже (0,32+0,04 пф.ед.), по сравнению с точкой 3, (0,44±0,02 пф.ед.). Показатели лимфотока в норме наиболее выражены на пекторально-подмышечном, подключичном и парастернальном путях оттока лимфы от молочной железы, которые относят к магистральным направлениям лимфогенного метастазирования при развитии рака молочной железы [4]. Интенсивность лимфомикроциркуляции тканей латеральной части молочной железы выше чем медиальной, что может быть связано с локальными гемодинамическими особенностями, диаметром латеральной грудной артерии и перфорантных ветвей межреберных артерии по сравнению с перфорантными ветвями внутренней грудной артерии, кровоснабжающей медиальную часть молочной железы [5]. Частота активных модуляций (MF и NF) лимфотока в точках 3, 4, 5, на медиальной части молочной железы, больше чем в точках латеральной части молочной железы. Частота пассивных модуляций (RF и CF) лимфотока наиболее выражена в точках 8 и 11 в направлении оттока лимфы к парамаммарным и межгрудным лимфатических узлам. В последнем случае можно предположить, что большие значения частоты пассивных модуляций в латеральной

части молочной железы связаны с более высокой амплитудой движения грудной клетки при дыхании, сокращении грудных мышц и более сильной пульсовой волной, приходящей от ветвей подмышечной артерии.

Выводы. Значения показателя лимфотока в микроциркуляторном русле максимально выражены на пекторальном и подключичном путях оттока лимфы от латеральной части молочной железы. От медиальной половины молочной железы наиболее значительные показатели лимфоциркуляции выявлены на парастернальном направлении оттока лимфы. В точках, расположенных в латеральной части молочной железы зарегистрированы максимальные значения частоты активных и пассивных модуляций тканевой перфузии при исследовании лимфотока. Полученные нами данные могут быть использованы как для диагностики нарушений лимфотока при воспалительных и опухолевых процессах в молочной железе, так и для оценки эффективности проведенного лечения. Работа выполнена по Программе РУДН «Проект 2030»; тема 030211-0 -000.

Литература:

1. Cosgrove DO, Eckersley R. Breast // Ultrasound in Med. and Biol. – 2000. – V.26.- P.110-115. doi: 10.1016/S0301-5629(00)00181-2.
2. Tanis PJ, Nieweg OE и Valdes Olmos RA & Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. // J. Am. Coll. Surg. - 2001 - V.192 - P.399-409 doi:10.1016 / s1072-7515 (00) 00776-6.
3. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Руководство для врачей, ОАО «Издательство Медицина » - 2005.- 256 с.
4. Olivotto J, Chua B, Allan S. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2003 - V. 21 - P. 851–854 doi: 10.1200 / JCO.2003.11.105.
5. Vorherr H. Morphology, Physiology and Lactation. // The Breast - London, UK: Academic Press, 1974.- P.27-30.

Ключевые слова: лимфоциркуляция; лазерная допплеровская флоуметрия; молочная железа.

ИЗУЧЕНИЕ ВНУТРИОРГАННОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ЖЕЛУДКА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ХРОМОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Балмагамбетова А.Д.
НАО Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан
aru.b.84@mail.ru

Введение. Иммунная система наделена способностью отличать собственные структуры от генетически чужеродных и их уничтожать, ее образно называют «настройщиком нашего организма», она является одной из главных мишеней в любых стрессорных эпизодах [1, 2]. Клетки, участвующие в иммунном ответе – лимфоциты, для наиболее эффективного функционирования действуют в составе специализированных тканей и органов, образующих вместе лимфоидную систему организма [3, 4]. Это биологически весьма важная система подразделяется на ступени, в которой одиночные и групповые лимфоидные узелки в пределах слизистой оболочки полых внутренних органов – относятся к вторичным иммунным образованиям. Именно эти образования, будучи своеобразной «линией обороны организма», контролируют процессы всасывания во внутренние органы, являются неотъемлемым элементом лимфатического русла, т.е. лимфатической системы – ее специализированным лимфангионом [5, 6]. Лимфатическая система, представленная лимфатическими капиллярными сетями, лимфатическими сосудами и лимфатическими узлами принимает участие во многих патологических процессах: шоке разной этиологии, воспалении, аллергической, а также адаптационной перестройке организма [7].

Цель работы – изучить особенности лимфатического русла слизистого и подслизистого основания желудка белых крыс в норме и при острой хромовой интоксикации.

Материал и методы. Дизайн экспериментальное контролируемое исследование. Объектом исследования служили желудки 36 белых беспородных половозрелых крыс-самцов весом 250-300 г, которые были разделены на две группы: контрольную и

экспериментальную. Выбор данного вида лабораторных животных обусловлен схожестью физиологии, что является наиболее удобным при проведении серии экспериментов. Животные перед экспериментом содержались в условиях карантина, затем во время эксперимента содержались со свободным доступом к воде и пище, в условиях постоянной температуры (21-22°С), с соблюдением светового режима 12/12. Уход и использование лабораторных животных проводился согласно общепринятым руководствам, все протоколы исследования были одобрены местным Комитетом. Шестивалентный хром в дозе 75 мг/кг (LD 50) в виде бихромата натрия вводили в желудок через зонд натощак утром. Внутриорганное лимфатическое русло желудка крысы выявляли методом интерстициальной инъекции. С целью микроскопического исследования желудок с регионарными лимфатическими узлами фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. По общепринятой методике производили проводку и заливку экспериментального материала в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы 3-5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином. Измерения диаметра лимфатических капилляров и сосудов, размеров петель лимфатических сетей и синусов производилось с помощью программы Image G. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 10.0».

Результаты и обсуждение. Изучено внутриорганное лимфатическое русло желудка от 18 белых крыс в условиях физиологической жизнедеятельности. Внутриорганное лимфатическое русло слизистой оболочки желудка крыс образовано лимфатическими капиллярными сетями, лимфатическими сосудами и их сплетениями. Сети располагаются в слизистой оболочке и образуют различные формы. Лимфатические капилляры сети слизистой оболочки желудка белых крыс образованы петлями овальной, четырехугольной, треугольной и многоугольной форм, соответственно рельефу слизистой оболочки, расположенные между слепыми концами желез и собственным мышечным слоем слизистой оболочки. Диаметр лимфатических капилляров слизистой оболочки 15,8±1,3 мкм. У крыс корни лимфатического русла пронизывают всю толщу слизистой оболочки. Железистый слой слизистой

оболочки дренируют межжелезистые синусы – лимфатические капилляры, которые слепо начинаются у поверхности слизистой оболочки и, пройдя между железами вертикально или несколько извиваясь, впадают в лимфатические капилляры плоскостной сети слизистой оболочки. В большинстве случаев межжелезистые синусы желудка одиночны, изредка некоторые из них сливаются по два или по три в один ствол, который затем впадает в лимфатические капилляры сети слизистой оболочки. В подслизистом слое непосредственно под собственной мышцей слизистой оболочки в одной плоскости расположены сеть лимфатических капилляров и сплетение лимфатических сосудов первого порядка. Петли подслизистой сети лимфатических капилляров вписаны в петли сплетения лимфатических сосудов первого порядка. В местах стыка нескольких лимфатических сосудов первого порядка начинаются лимфатические сосуды второго порядка, которые продолжаются в подслизистый слой вблизи краев желудка прободают его мышечную оболочку. В подслизистом слое обнаружена пространственная сеть лимфатических капилляров. Капилляры сети пронизывают всю толщу подслизистого слоя. В местах стыка нескольких лимфатических капилляров подслизистого слоя начинаются лимфатические сосуды первого порядка, которые, соединяясь друг с другом, формируют пространственное сплетение. В местах стыка 3-5 лимфатических сосудов первого порядка подслизистого слоя желудка начинаются лимфатические сосуды второго порядка, которые продолжаются в толще подслизистого слоя, направляясь в сторону краев органа. Лимфатические сосуды второго порядка подслизистого слоя соединяются друг с другом и дают начало лимфатическим сосудам третьего порядка. Лимфатическое капиллярное русло слизистой оболочки и подслизистого слоя области малой кривизны желудка представлено значительно более густыми сетями, чем в других отделах органа. Густые сети слизистой оболочки малой кривизны имеют физиологическую особенность, сходной по своему характеру с особенностью этого отдела желудка человека, т.е. является зоной, которой свойственна наиболее интенсивная секреция в ответ на действие физиологического раздражителя, выделяет желудочный секрет, который характеризуется более высокой кислотностью и большей

переваривающей силой. Сети лимфатических капилляров слизистой оболочки и подслизистого слоя этого отдела желудка состоят из более широких по калибру капилляров, имеют более мелкие петли. При острой хромовой интоксикации поражение желудка носило очаговый характер. Отмечены участки с различной глубиной поражения слоев желудочной стенки. Состояние лимфатического русла зависело от глубины поражения участка. В результате исследования внутриорганного лимфатического русла желудка экспериментальной группы животных показывает что, изменения лимфатического русла имеет однотипный характер. Выступали в первую очередь сосудистые изменения, проявляющиеся в расширении и переполнении всех звеньев лимфатического русла, особенно на 3 сутки острой хромовой интоксикации. Петли сети имели различную форму, на протяжении они располагались в одной плоскости, прилегая к мышечному слою слизистую оболочки, диаметр 19,7±0,9 мкм. Просвет петель сети, в силу расширения капилляров, несколько сужен. При остром отравлении хромом увеличивалось число соединяющихся капилляров между мелкопетлистой капиллярной лимфатической сетью слизистой оболочки с капиллярной сетью подслизистого слоя. Во всех его элементах вызваны изменения: в капиллярных лимфатических сетях, в лимфатических сосудах и их сплетениях. При инъекции лимфатического русла в слизистой оболочке одновременно заполнялось и кровеносное русло. Глубокая лимфатическая сеть слоя становится гуще за счет образования новых мелких вставочных петель, которые имели разнообразную форму. Они впадали в свою очередь в крупные петли. Наблюдаются значительные изменения лимфатического русла подслизистого слоя желудка. Отмечается увеличение числа мелких петель капиллярной лимфатической сети и уменьшение их просвета, расширение капилляров мелких и крупных петель, собирательных сосудов, одновременное заполнение кровеносного русла. По данным Гусейнова Т.С. и ряда других авторов, при воздействии внешних различных факторов происходит перестройка архитектоники лимфатического русла, укорочении расстояния кровеносного и лимфатического русел. В нашем исследовании вследствие внутрижелудочного введения бихромата натрия, наблюдается быстрота и тяжесть реакции, что обусловлено

хорошей растворимостью соединений хрома в соках желудочно-кишечного тракта, быстротой поступления в ток крови, последующим накоплением хрома в органе.

Выводы. Острая интоксикация хромом вызывает изменения лимфатического русла во всех слоях желудка. Отмечено расширение и переполнение всех звеньев лимфатического русла. Повышена проницаемость сосудистых стенок в виде заполнения кровеносного и лимфатического русел, периневрального пространства одновременно, в некоторых случаях наблюдался выход инъекционной массы в окружающую ткань.

Литература:

1. Давронов Р.Д., Давронова Ш.Р. Структурно-функциональные особенности адаптивных изменений органов системы иммунитета при антигеном воздействии. Морфология. Материалы докладов IX конгресс МАМ. 2008; 133(2): 38.
2. Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., Полевщиков А.В. Влияние новых производных таурина на показатели первичного иммунного ответа у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001; 131(2): 174-177.
3. Торбек В.Э. О лимфоидной системе, лимфоцитах и межклеточных взаимодействиях при иммунном ответе. Бабухинские чтения в орле. 2011; 272-279.
4. Этинген Л.Е. Иммунная система. Человек. 2005; 2:171-178.
5. Бородин Ю.И., Голубева И.А., Машак А.Н. Лимфатическая система и водный гомеостаз. Морфология. 2005; 4: 60-64.
6. Жарилкасинов К.Е., Бекмухамбетов Е.Ж., Умбетов Т.Ж. Ультраструктурная организация посткапилярных венул брыжеечных лимфатических узлов крыс в условиях физиологической деятельности. Вестник МКТУ им. А. Ясави. 2010; 6.(72):229-232.
7. Рахманов С.Б., Адайбаев Т.А. Клеточный состав функциональных зон лимфоидных образований тонкого кишечника при воздействии дестабилизирующих факторов. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2010; 1(25): 208-209.

Ключевые слова: шестивалентный хром; лимфатическое русло желудка; острая интоксикация.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В СТЕНКЕ МОЧЕТОЧНИКОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Бахмет А.А.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
bakhmet_a_a@staff.sechenov.ru

Введение. В клинической практике за последние десятилетия повысился интерес к возрастающему числу заболеваний органов мочевыделительной системы [2, 4, 5]. В настоящее время урологи владеют высокотехнологичными методами лечения пациентов, в частности, эндоурологией и реконструктивной пластикой мочевыводящих путей [2, 4]. Особый интерес представляет изучение локальной лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками (MALT – от англ. mucosal – associated lymphoid tissue). Лимфоидная ткань, «ассоциированная» со слизистыми оболочками различных органов, образует «секреторную систему», в которой циркулируют клетки, синтезирующие IgA и IgE и способствующие инактивации антигенов. В настоящее время достаточно подробно изучена лимфоидная ткань, «ассоциированная» со слизистыми оболочками пищеварительной и дыхательной систем [1, 3, 5]. Доказана ее роль в осуществлении местных защитных реакций, являющихся неотъемлемой и взаимосвязанной частью общего иммунитета [1, 3]. Наиболее информативным методом, соответствующим требованиям современной науки и, в частности, некоторых разделов медицины (гистохимии, электронной микроскопии и молекулярной биологии), признано морфометрическое исследование [4]. Исследование лимфоидных (иммунных) структур в стенке мочеточника сохраняет свою актуальность, а полученные в ходе исследования данные позволят более детально понять механизмы защиты органов мочевой системы при развитии воспалительных и других заболеваний, оценить их компенсаторные возможности и определить тактику лечения [1, 5]. Изучение проблемы взаимоотношения лимфоидных образований, клеточного состава и цитоархитектоники лимфоидных образований в стенке мочеточников внесет свой вклад в создание *тканеинженерной*

конструкции мочеточника для изучения формирования полноценного иммунного ответа на матрице [1, 2, 4].

Цель работы – комплексный анализ клеточного состава лимфоидных образований в слизистой оболочке мочеточников у мужчин и женщин от 20 до 89 лет.

Материалы и методы. Для исследования использовано 140 мочеточников мужчин и женщин в возрасте от 20 до 89 лет. Полученный материал разделен на 7 возрастных групп мужчин и женщин с десятилетним интервалом: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 и 80-89 лет, по 10 наблюдений в каждой группе. Применены анатомический, гистологический и морфометрический методы, с последующей статистической обработкой цифрового материала. Для гистологического исследования участки мочеточников вырезали из брюшной и тазовой части. Препараты окрашивали метиловым зеленым-пиронином по методу Браше. Микропрепараты изучали при помощи микроскопа Leica DM 2500 (Швейцария) (ок.10, об. 40, 100). Для подсчета клеток лимфоидного ряда использовали окулярную стереометрическую сетку, содержащую 100 тест-точек с шагом в 1 мм. Проводили подсчет точек путем случайных совпадений с изучаемыми гистологическими структурами в 5 полях зрения. Определяли абсолютное и относительное количество разных генераций клеток лимфоидного ряда на единицу площади гистологического среза. За 100% принимали площадь мочеточника на поперечном срезе. Материал обработан на ПЭВМ с применением статистического пакета программы SPSS 11.5 for Windows 2000 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS, Inc., США), Excel for Windows 2003. Различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Лимфоидные образования представлены лимфоидными узелками (без центра размножения) и скоплениями диффузной лимфоидной ткани [1, 3]. В лимфоидных узелках преобладают три типа клеток, составляющих лимфоидный клеточный комплекс: малые лимфоциты – 27,9+2,87, ретикулярные клетки – 12,4+1,08 и средние лимфоциты – 2,1+0,16. Клеточный состав диффузной лимфоидной ткани представлен теми же клетками. В большинстве случаев определялись малые лимфоциты в количестве – 8,2+0,93, ретикулярные клетки – 3,9+0,29 и средние

лимфоциты – 0,8+0,06. С возрастом, в группах от 20 до 89 лет, в лимфоидных узелках и диффузной лимфоидной ткани относительное количество преобладающих клеток изменяется. В лимфоидных узелках количество малых лимфоцитов уменьшается от 65,8% до 59,4%, а средних лимфоцитов (от 3,8% до 7,8%) и ретикулярных клеток (от 26,3% до 33,3%) увеличивается. В диффузной лимфоидной ткани количество средних лимфоцитов уменьшается от 8,8% до 3,2%, а малых лимфоцитов – от 42,6% до 53,1% и ретикулярных клеток – от 23,3% до 26,2%, наоборот, увеличивается. Характерной особенностью для лимфоидных узелков и диффузной лимфоидной ткани является наличие венул. В просвете сосудов встречаются малые, реже – средние лимфоциты. Венулы обеспечивают процессы миграции и циркуляции лимфоцитов и обеспечивают регуляцию иммунного ответа [1, 3].

Выводы:

1) Лимфоидные образования в слизистой оболочке мочеточников представлены диффузной лимфоидной тканью и лимфоидными узелками (без центра размножения) и состоят из малых и средних лимфоцитов, ретикулярных и других форм клеток.

2) В брюшной и тазовой части правого и левого мочеточников клеточный состав лимфоидных образований имеет возрастные особенности.

Литература:

1. Бахмет А.А. Клеточный состав и некоторые особенности цитоархитектоники лимфоидных образований почечной лоханки и мочеточника у людей зрелого возраста / А.А. Бахмет, М.Р. Сапин // Урол. и нефрол. - 1995. - № 1. - С.18-21.
2. Золотарева М.А. Строение мышечной оболочки в различных отделах стенки мочеточников человека / М.А. Золотарева // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - Т. 20. - № 4. - С.61-64.
3. Золотарева М.А. Клеточный состав и цитоархитектоника лимфоидных образований в слизистой оболочке мочеточников человека в зрелом, пожилом и старческом возрастах / М.А. Золотарева, А.А. Бахмет, М.А. Кузнецова, Д.В. Мирошкин // Морфологические ведомости. - 2016. - № 3. - С. 21-25.

4. Золотарева М.А. Морфометрическое исследование как способ в помощи создания тканеинженерной конструкции мочеточника / М.А. Золотарева, А.Д. Вовкогон, М.О. Тимофеева // Мат-лы II Международной научн.- практ. конф. «Бородинские чтения», посвящ. 85-летию НГМУ, 2020. - Т. 1. - С.262-271.
5. Кузнецова М.А. Общие закономерности в строении стенки мочеточников и маточных труб / М.А. Кузнецова, М.А. Золотарева, Д.В. Мирошкин // Морфологические ведомости. - 2013. - № 2. - С.38-41.

Ключевые слова: мочеточник; стенка; слизистая оболочка; лимфоидная ткань; пол; возраст.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, СОДЕРЖАНИЕМ КРОВЕНОСНЫХ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ В ОПУХОЛИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

[1*]Бгатова Н.П., [2]Ломакин А.И., [1]Таскаева Ю.С., [1]Макарова В.В., [1]Летягин А.Ю.

[1]Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия; [2]Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, г. Новосибирск, Россия

n_bgatova@ngs.ru

Введение. Меланома кожи является одним из наиболее агрессивно протекающих злокачественных новообразований человека, обладающих высоким метастатическим потенциалом, частота которого в мире постоянно растет [1]. Ранняя диагностика и своевременное удаление первичной меланомы являются основными составляющими успешной терапии данного заболевания. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что пролиферативная активность клеток, ангиогенез и лимфангиогенез при меланоме кожи могут являться независимыми прогностическими факторами прогрессии опухоли, ее инвазии, развития местных и отдаленных метастазов [2]. Предполагается, что по изменениям пролиферативной активности, кровеносной и

лимфатической васкуляризации опухолевого узла и тканей на его периферии станет возможной более точная оценка как прогноза основной патологии, так и эффективности проводимого лечения.

Цель работы – проанализировать взаимосвязь между степенью пролиферативной активности, содержанием кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли и метастазированием в регионарные лимфатические узлы при меланоме кожи.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы опухолевой ткани и регионарных лимфатических узлов, при наличии метастазов, от 40 пациентов с меланомой кожи IA, IB, IIA, IIB, 2C, 3C – стадиями. Образцы опухолевой ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и с использованием антител. Все этапы иммуногистохимической (ИГХ) реакции (депарафинизация, демаскировка, инкубация с первичными антителами и т.д.) проводили в автоматическом режиме на аппарате BENCHMARK/XT (Ventana). Использовали моноклональные антитела к Podoplanin (MONOSAN), CD34 **(**NOVOCASTRA**)** и Ki-67 **(**NOVOCASTRA). Полученные препараты меланомы кожи изучали в световом микроскопе «Leica DM», фотографировали с помощью компьютерной программы «Avigion». Микрофотографии морфометрировали с помощью компьютерной программы Image J. Оценивали объемную плотность CD34+-кровеносных, Podoplanin+-лимфатических сосудов и численную плотность Ki-67+-клеток с использованием закрытой тестовой системы из 315 точек. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 7.0, Вычисляли среднее значение и стандартное отклонение, достоверность различий рассчитывалась по U-критерию Манна-Уитни и критерию Краскела-Уоллиса и принималась при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Независимо от стадии меланомы кожи, отмечали различную степень выраженности ангио-, лимфангигенеза и пролиферативной активности в опухоли. В результате все пациенты были разделены на группы по активности изучаемых процессов: низкая активность, средняя и высокая [3]. При анализе CD34+-кровеносных сосудов было выявлено, что

внутриопухолевые сосуды имели мелкие размеры. Периферические CD34+- сосуды, отличались широкими просветами и были представлены, как капиллярным звеном, так и сосудами более крупного калибра и их объемная плотность была значительно большей, чем внутриопухолевых. Лимфатические сосуды также имели внутриопухолевую и перитуморальную локализацию. И так же, как и в случае с кровеносными сосудами, перитуморальные Podoplanin+- лимфатические сосуды имели более крупные размеры и расширенные просветы. Объемная плотность периферических лимфатических сосудов была большей, чем внутриопухолевых, независимо от стадии меланомы. При окрашивании срезов опухолевой ткани на маркер пролиферации Ki-67 метились не только опухолевые клетки, но эндотелиоциты сосудов, что являлось подтверждением новообразования сосудов при развитии опухоли. Пролиферативная активность опухолевой ткани была различной и возрастала с увеличением стадии меланомы кожи. В результате проведенного исследования было выявлено, что на всех стадиях меланомы кожи преобладающими являлись перитуморальные кровеносные и лимфатические сосуды по сравнению с интратуморальными. При этом значения объемной плотности кровеносных сосудов были всегда больше значений объемной плотности лимфатических сосудов. Метастазы в регионарные лимфатические узлы отмечали у пациентов с 3С стадией меланомы кожи. Иммуногистохимический анализ показал, что для всех случаев наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах характерно: высокая степень активности ангиогенеза и средняя степень активности лимфангиогенеза по периферии опухолевых узлов первичной опухоли, а также высокая или средняя активность пролиферации клеточных элементов опухоли. В структуре регионарных узлов отмечали высокую степень экспрессии маркера кровеносных сосудов – CD34 в паренхиме лимфатических узлов. Наблюдали диффузное распределение опухолевых клеток по лимфоидной паренхиме и наличие их локальных скоплений в синусах и в корковом веществе лимфатических узлов. Повышенная экспрессия маркера пролиферации Ki67 соответствовала распределению опухолевых клеток в паренхиме и синусах лимфатических узлов. Маркер лимфатических сосудов Podoplanin

очерчивал синусы лимфатических узлов, в большей степени мозговые синусы, которые часто были заполнены опухолевыми клетками.

Выводы. В результате проведенного сравнительного исследования выявлена взаимосвязь между пролиферативной активностью, содержанием кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли и метастазированием в регионарные лимфатические узлы при меланоме кожи. При меланоме 3С стадии метастазирование в регионарные лимфатические узлы сопровождается более высокой степенью развития перитуморальных кровеносных и лимфатических сосудов, по сравнению с внутриопухолевыми и высокой пролиферативной активностью клеток в первичной опухоли. Полученные данные свидетельствуют, что использование комплекса маркеров лимфангиогенеза (Podoplanin), ангиогенеза (CD34) и пролиферации (Ki-67) при анализе образцов опухолевой ткани при меланоме кожи может иметь прогностическое значение для выявления повышенного риска метастазирования.

Литература:

1. Lodde G, Zimmer L, Livingstone E, Schadendorf D, Ugurel S. Malignant melanoma.2020 71(1):63-77.doi: 10.1007/s00105-019-04514-0.
2. Toader MP, Ţăranu T, Toader S, Chirana A, Ţăranu T. Correlation between lymphatic vessel density and microvessel density in cutaneous malignant melanoma Rom J Morphol. Embryol. 2014;55(1):141-5.
3. Бгатова Н.П., Ломакин А.И., Фурсов С.А., Качесов И.В., Чепко С.А., Исакова Н.Б., Бородин Ю.И., Войцицкий В.Е., Коненков В.И. Экспрессия молекулярных маркеров ангиогенеза, лимфангиогенеза и пролиферации в зависимости от стадии меланомы кожи. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2016; 161(4): 533-539.

Ключевые слова: меланома кожи; ангиогенез; лимфангиогенез; пролиферация; метастазирование.

Финансирование. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования в рамках государственного задания по теме № 0324-2019-0045.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ АУТОФАГИИ В ЭПИТЕЛИОЦИТАХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПОЧКИ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ОТДАЛЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И ВВЕДЕНИЯ КАРБОНАТА ЛИТИЯ

[1*]Бгатова Н.П., [1,2]Гогаева И.С., [1,2]Таскаева Ю.С., [3]Соловьева О.И., [3]Завьялов Л.Е.

[1]Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия; [2]Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия; [3]Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия

n_bgatova@ngs.ru

Введение. Аутофагия является процессом внутриклеточной лизосомальной деградации и рециркуляции. Она обеспечивает поддержание целостности клеток путем удаления поврежденных белков и органелл и восстановления метаболических предшественников. Аутофагия играет большую роль в сохранении гомеостаза почки, в частности, клеток проксимальных канальцев, в связи с тем, что реабсорбция электролитов требует высокой лизосомальной активности и митохондриального обмена [1]. Аутофагия может активироваться при различных повреждающих воздействиях, таких как гипоксия, окислительный стресс, недостаток питательных веществ и энергии [2]. В условиях патологии часто имеет место недостаточная аутофагия и применение индукторов аутофагии в этих условиях, по-видимому, могло бы повысить эффективность лечения. В последнее время накапливаются данные о способности лития индуцировать аутофагию в клетках различной локализации [3]. В тоже время существуют противоречивые данные о воздействии лития на почки. С одной стороны показано развитие полиурии, протеинурии, нефрогенного несахарного диабета, ацидоз дистальных почечных канальцев и снижение скорости клубочковой фильтрации пот применении лития [4]. С другой стороны имеются данные о защитном и репаративном действии низких доз лития при непродолжительной терапии при остром повреждении почек и гломерулярных заболеваниях [5]. Известно, что развитие

злокачественной опухоли сопровождается эндогенной интоксикацией организма. Токсичные продукты, образующиеся как в процессе роста опухоли, так и в результате лечения, могут привести к повреждению органов, далеких от роста опухоли, включая почку [6].

Цель работы – выявить структурные признаки развития аутофагии в клетках проксимальных канальцев почки в условиях отдаленного опухолевого роста и введении карбоната лития.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на мышах-самцах линии CBA массой 18-20 г в возрасте 3-х месяцев в условиях SPF- вивария ФИЦ Института Цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали на стандартной диете со свободным доступом к воде и пище. Работу с животными проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». В эксперименте использовано 4 группы животных. В 1 группу вошли интактные мыши; во 2 группу - животные с развитием опухолевого процесса. Для индукции опухолевого роста использовали клетки гепатокарциномы-29 (Г-29). Гепатокарцинома-29 получена и верифицирована сотрудниками Института цитологии и генетика СО РАН [2] и любезно предоставлена для нашего исследования. Клетки Г-29 перевивали мышам линии CBA в брюшную полость, через 10 суток производили забор асцитической жидкости, суспендировали в 10-кратном объеме физиологического раствора и вводили по 0,1 мл интактным животным в мышцу правого бедра. Животные 3 группы после индукции опухолевого процесса получали per os карбонат лития. В 3-ю группу вошли интактные мыши, получавшие per os карбонат лития. Карбонат лития в физиологическом растворе в расчете 125 мг/ кг веса. При выборе дозы карбоната лития 125 мг/ кг веса для введения per os основывались на известные экспериментальные данные, в которых сывороточные уровни лития в обработанных животных находились в пределах 0,7-1,2 ммоль / л. В 4-ю группу вошли интактные мыши, получавшие per os карбонат лития. Забор материала для исследований проводили через 20 и 30 суток эксперимента. Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом методом кранио-цервикальной дислокации. Для проведения иммуногистохимического окрашивания, фиксированные формалином, парафиновые срезы почек депарафинизировали,

регидратировали и инкубировали с первичными антителами Anti-LAMP1 (1/50, ab25245, Abcam, UK) и Anti-LC3 (1/200, ab48394, Abcam, UK) в течение ночи при +4°C, промывали PBS три раза по 5 мин для каждой промывки, инкубировали с соответствующими вторичными поликлональными антителами козла к IgG крысы (ab97057, Abcam, Великобритания) или к IgG кролика (ab205718, Abcam, Великобритания), конъюгированными с пероксидазой хрена в течение 1 ч при +25°C. После гибридизации срезы отмывали, контрастировали раствором гематоксилина, дегидратировали и заключали в монтирующую среду. Изображения получали на световом микроскопе LEICA DME (Leica Microsystems, Германия). Для исследования в электронном микроскопе образцы почки фиксировали в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толуидиновым синим и изучали под световым микроскопом “LEICA DME”. Ультратонкие срезы толщиной 70-100 нм контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 Центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН. Клетки проксимальных канальцев почек (50 клеток на группу) анализировали при увеличении ×30000 с использованием программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD). Подсчитывали объемную плотность митохондрий, шероховатого эндоплазматического ретикулума, свободных полисомальных комплексов рибосом и компонентов лизосомных компартментов: аутофагосом, аутолизосом и лизосом. Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6 (StatSoft Inc., США). Значимость различий оценивали, используя U-критерий Манна-Уитни, при уровне достоверности 95% ($p<0,05$). Данные представлены в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD).

Результаты и обсуждение. При анализе экспрессии маркера аутофагосом LC3 методом иммуногистохимии достоверных различий между исследуемыми группами выявлено не было.

Иммуногистохимический анализ не выявил достоверных отличий в степени окрашивания образцов на маркер аутофагосом LC3. В то же время была больше интенсивность окрашивания клеток проксимальных канальцев на маркер лизосом LAMP1 была выше в группе животных с опухолевым ростом и введением карбоната лития на 57% и 44%, соответственно. При ультраструктурном анализе клеток проксимальных канальцев почки интактных животных и животных, получавших литий без индукции опухолевого процесса, наблюдали редкие аутофагосомы с митохондриями внутри и электронноплотные лизосомы. У животных с развитием опухолевого процесса в клетках проксимальных канальцев наблюдали расширение цистерн комплекса Гольджи, наличие митохондрий в состоянии набухания и редукции крист, аутофагосомы с митохондриями, аутолизосомы с частично деградируемым материалом и лизосомы. При введении карбоната лития животным с опухолевым ростом в цитоплазме клеток проксимальных канальцев также отмечали наличие митохондрий с деструктивными изменениями, аутофагосомы, лизосомы и более значительное накопление аутолизосом и лизосом. Известно, что поврежденные митохондрии являются основными клеточными сигналами для аутофагии при повреждении почек, а митофагия – это один из типов аутофагии, в результате которой удаляются поврежденные митохондрии [6]. Аутофагия важна для клеток проксимальных канальцев. В частности, для реабсорбции электролитов требуется много энергии, которая определяется лизосомальной активностью и митохондриальным обменом [1]. За счет активации аутофагии происходит защита клеток почечных канальцев от токсических агентов, путем устранения поврежденных белков и органелл [7]. В процессе аутофагии части цитоплазмы или поврежденные органеллы изолируются двухмембранной структурой, называемом аутофагосомой. Аутофагосомы затем сливаются с эндосомами и / или лизосомами, становясь автолизосомами, в которых происходит деградация содержимого под действием гидролаз [8]. Продукты деградации повторно используются для производства питательных веществ и строительных блоков, необходимых для поддержания клеточного гомеостаза. Считается, что аутофагия действует как защитный

механизм у живых организмов и может вмешиваться в патогенез. Имеющиеся публикации свидетельствуют, что аутофагия оказывает большое влияние на поддержание функций и гомеостаза почек и рециркуляцию белков [1]. Известно, что некоторые лекарства, которые используются в клинической практике, могут модулировать аутофагию различными сигнальными путями [1]. Показано, что психотропный препарат литий может активировать аутофагию через сигнальный путь фосфатидилинозита [9]. В нашем эксперименте после обработки карбонатом лития отмечали возрастание объемной плотности аутофагических структур, что, по-видимому, имело протективное действие на структуру почки. Однако, считается, что значительное накопление белка в лизосомах проксимальных канальцев из-за повышенной интернализации белка может опосредовать воспаление и фиброз и приводить к почечной недостаточности и для . защиты клеток проксимальных канальцев почек от патологических воздействий необходимо контролировать аутофагию [10].

Литература:

1. Lin T-A, Wu VC-C, Wang C-Y. Autophagy in Chronic Kidney Diseases. Cells. 2019;8: 61. https://doi.org/10.3390/cells8010061.
2. Kaushal GP, Chandrashekar K, Juncos LA, Shah SV. Autophagy Function and Regulation in Kidney Disease. Biomolecules. 2020;10(1): 100. https://doi.org/10.3390/biom10010100.
3. Bgatova NP, Gavrilova YS, Lykov AP, Solovieva AO, Makarova VV, Borodin YuI, Konenkov VI. Apoptosis and autophagy in hepatocarcinoma cells induced by different forms of lithium salts. Cell Tiss Biol. 2017; 11(4): 261-267. https://doi.org/10.1134/S1990519X17040022.
4. Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. J Affect Disord. 2010; 126(3): 436-440. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.018.
5. Gong R, Wang P, Dworkin L, What we need to know about the effect of lithium on the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2016; 311(6): 1168–1171. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00145.2016.
6. Lei R, Zhao F, Tang CY, Luo M, Yang SK, Cheng W, Li XW, Duan SB. Mitophagy Plays a Protective Role in Iodinated Contrast-Induced

Acute Renal Tubular Epithelial Cells Injury. Cell. Physiol. Biochem. 2018; 46: 975-985. https://doi.org/10.1159/000488827.
7. Wang Z, Choi ME. Autophagy in kidney health and disease. Antioxid. Redox Signal. 2014; 20: 519-537. https://doi.org/10.1089/ars.2013.5363.
8. Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. Science. 2000; 290: 1717-1721.
9. Sarkar S, Floto RA, Berger Z, Imarisio S, Cordenier A, Pasco M, Cook LJ, Rubinsztein, DC. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. J. Cell Biol. 2005;170: 1101-1111. https://doi.org/10.1083/jcb.200504035.
10. He L, Livingston MJ, Dong Z. Autophagy in acute kidney injury and repair. Nephron Clin. Pract. 2014;127: 56–60. https://doi.org/10.1159/000363677.

Ключевые слова: эпителиоциты проксимальных канальцев; опухоль; карбонат лития; аутофагия.

Дополнительная информация: Работа выполнена за счет бюджетного финансирования в рамках государственного задания по теме № 0324-2019-0045.

ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ ПРИ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

*Бейсембаев А.А., Песин Я.М, Габитов В.Х.
Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызская Республика.
anvar.kg@gmail.com

Введение. Первостепенное значение в настоящей жизни приобретает стресс. Высокий ритм жизни, сложная политическая и экономическая ситуация приводят к повышению уровня заболеваемости населения, как инфекционными, так и неинфекционными, «стрессиндуцированными», патологиями, а пандемия covid-19 только усугубляет и без того сложную ситуацию с лечением пациентов. Особенно подвержены риску развития осложнений больные с циркуляторными нарушениями, в частности с артериальной гипертензией [1, 2]. Развитие нанотехнологий

позволило получить новые данные об уникальных свойствах золотых наночастиц (ЗНЧ) и применять их в различных диагностических и терапевтических целях, как в экспериментальной биологии и медицине, так и на практике. Вместе с тем, остаются открытыми вопросы механизма их воздействия на лимфоидные структуры при их парентеральном введении [3]. Вышеуказанное заставляет обратить внимание на предмет, возможности и поле деятельности лимфологии [4]. Биологическая безопасность организма невозможна без исследования сочетанной дренажно-детоксикационной функции лимфоидных органов, обеспечивающей в целом водный, окислительный и иммунный гомеостаз [4, 5].

Цель работы – изучить структурно-клеточные реакции лимфоидных органов при моделированном стрессорном воздействии и лимфостимулирующие возможности нанопрепарата золота.

Материалы и методы. Работа проведена в соответствии с принципами биоэтики. Экспериментальное стрессорное воздействие моделировалось на кроликах, путем введения 0,05 мл 0,18% раствора адреналина внутримышечно, 2 раза в сутки. Изучены соматические (глубокие шейные) и висцеральные (панкреатические) лимфоузлы и селезенка интактных кроликов (n=10) и 40 в опытной группе по 10 животных на каждый срок эксперимента (15, 21, 30, 45 сутки). Сравнение лимфоузлов разных топографических групп проводилось с использованием методического приема, когда общая площадь сечения лимфоузла принималась за 100%. Лимфотропное введение наночастиц золота интактным животным (n=15) проводилось путем однократного введения в паховую область 0,5 мл физраствора содержащего золотые наночастицы в концентрации по золоту 2,5•10-4%. Исследование проводилось на 1, 3 сутки после введения нанозолота. Использовался статистический метод обработки с определением средней арифметической, среднеквадратичной ошибки и достоверности различий при $p<0,05$ с помощью статистического пакета SPSS 16.0.

Результаты и обсуждение. Отмечены качественные и количественные изменения структур лимфоидных органов на фоне моделированного стресса. Установлено уменьшение площади среза исследуемых лимфоузлов за счет уменьшения коркового вещества.

На снижение лимфопролиферативных процессов в висцеральных и соматических лимфоузлах указывает низкое значение площади лимфоидных узелков с герминативным центром. Показатели коркового плато и центров размножения также снижены. Исходя из вышеуказанного, снижается активность В-клеточного звена иммунитета. Тимусзависимая паракортикальная зона, после 21 суток, снижается до конца эксперимента. Площади мозгового вещества, мякотных тяжей и мозговых синусов висцеральных лимфоузлов статистически достоверно увеличивались вплоть до конца эксперимента, что свидетельствуют об активации в них дренажной функции. Обратная картина наблюдалась при исследовании соматических лимфоузлов [3]. Реакция синусной системы неоднозначная. В висцеральных лимфоузлах краевой синус был достоверно расширен на всех сроках эксперимента в 1,5-2,2 раза, что свидетельствует об активном притоке афферентной лимфы. В соматических узлах расширение краевого синуса происходило на 15 и 21 сутки, но резко (в 2 раза) уменьшился к концу эксперимента, в сравнении с интактными животными. К 45 суткам эксперимента, в обеих группах произошла перестройка узлов по фрагментированному типу, по классификации Ю.И. Бородина [4]. В герминативных центрах увеличивается число средних лимфоцитов (на 22%), митотическая активность также (на 15%) достоверно превышает контрольное значение. В паракортикальной зоне и мозговых тяжах увеличивается число малых лимфоцитов (в 1,8 раза) и лимфобластов (на 9%), а также интердигитирующих клеток и макрофагов. При исследовании селезенки отмечено, что она визуально сохраняет типичную структуру, но выявлены морфологические признаки, которые можно отнести к разряду инволютивных. Наблюдается уменьшение относительной площади белой пульпы по сравнению с данными контрольной группы, уменьшение толщины капсулы, увеличению ширины трабекул, утолщению центральных и трабекулярных артерии за счет развития склеротических изменений. Лимфотропное введение наночастиц золота уже через 24 часа приводит к выраженному увеличению больших, средних, малых лимфоцитов, фигур митоза (кроме числа иммунобластов в паракортикальной зоне) в подвздошных и шейных лимфатических

узлах. Через 72 часа в лимфатических узлах после лимфотропного введения наночастиц золота отмечаются признаки усиления процессов дифференцировки и созревания клеточных элементов. Это выражается в повышении количества иммунобластов и больших лимфоцитов в структурных зонах лимфатических узлов. Отчетливой является и динамика увеличения содержания клеток плазмоцитарного ростка, наиболее заметная в мозговых тяжах. Кроме того, местами появляются зоны с наличием крупных тучных клеток.

Выводы. Лимфатические узлы, являясь органами иммуногенеза, содержат иммунокомпетентные клетки, находящиеся на различных этапах дифференцировки. Эти органы становятся участниками адаптационных реакций организма в ответ на воздействие самых разнообразных факторов. Исследуемые лимфатические узлы начали работать, как лимфатические сосуды, обеспечивая быстрое отведение лимфы из региона. Селезенка, лимфоузлы разной топографо-анатомической локализации и функциональной специализации испытывают ослабление иммунного потенциала из-за снижения лимфопролиферативных процессов и снижения активности В-клеточного звена иммунитета. Это приводит к снижению иммунитета и повышению риска заболеваемости инфекционными и неинфекционными болезнями и к развитию их осложнений [5-7]. Выявленные изменения соотношений клеточных компонентов лимфоузлов после введения наночастиц золота указывают на отчетливую тенденцию развития процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, приводящую к изменению морфокинетики клеточных популяций лимфатических узлов, что дает основание для предположения о стимулирующем влиянии наночастиц золота размером 15-50 нм на иммунокомпетентные клетки лимфатических узлов.

Литература:

1. Бегун Д.Н. Болезни системы кровообращения как медико-социальная проблема. *Молодой ученый*. 2019; 8: 25–28.
2. Бейсембаев А.А., Песин Я.М., Габитов В.Х., Азарова К.В. Реакция соматических и висцеральных лимфатических узлов при длительных стрессорных воздействиях. *Вестник КРСУ*. 2017; 17 (3): 150-152.

3. Мамучиева М.Б., Компанцев Д.В., Саградян Г.В. Современные аспекты использования наноматериалов в бальнеологии и медицине (обзор литературы). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2017; 19 (268): 20-28.
4. Бородин Ю.И. *Лимфология как наука. Институт лимфологии.* В сб.: Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Материалы XII международной конференции, посвященной 25-летию Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии. Новосибирск: НИИКЭЛ, 2016; 5-12.
5. Коненков В.И., Бородин Ю.И. Любарский М.С. *Лимфология.* Новосибирск, изд-во «Манускрипт», 2012: (1104).
6. Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н., Скальный А.В. Морфологическая оценка особенностей печени, тонкой кишки и мезентериального лимфатического узла у крыс при хронической интоксикации ацетатом свинца. *Сибирский медицинский вестник*. 2019; 1: 48-53.
7. Бейсембаев А.А. Функциональные изменения синусной системы лимфатических узлов разной локализации при длительном стрессе. *Сибирский медицинский вестник*. 2019; 2: 64-67.

Ключевые слова: лимфоузел; селезенка; стресс; золотые наночастицы; лимфостимуляция.

ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ ТЕРМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Беленький В.Я., Ивлюшкин В.В., Пушкарёв С.В., Мишина С.М., Рачковская Л.Н., Соболева Н.Ф., Сотников А.А., Летягин А.Ю.
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
t3361740@yandex.ru

Введение. Перспективным методом для информативных медицинских исследований является термография. По сути это термовидение – инновационное инструментальное средство *функциональной диагностики* на основе метода измерения

температурных градиентов теплового поля в инфракрасном диапазоне электро-магнитного излучения (ИК), продуцируемого организмом в процессе своей жизнедеятельности. Основой *медицинского термовидения* является глубокая связь температурных градиентов на коже человека с процессами, происходящими в организме. Это позволяет выявить причину ранней диагностики сложных заболеваний, например, в онкологии, маммологии, акушерстве и гинекологии, эндокринологии [1-3]. Термовизионная диагностика в клинической практике была применена канадским хирургом доктором Лоусоном в 1956 году. Он применил прибор «ночного видения», использовавшегося в военных целях, для ранней диагностики раковой опухоли молочных желез (МЖ). Изменение температуры тканей человека связано с биохимическими процессами в организме человека, и эти процессы впоследствии обусловливают структурные изменения в тканях человека и его органах. Наличие каких-либо образований, не присущих данным тканям и выявляемых известными методами исследования структуры тканей МЖ (пальпация, маммография, компьютерная томография, УЗИ маммография), не дают полной картины места образования злокачественного процесса и путей метастазирования на ранних стадиях. Лабораторные методы: гематологические, биохимические, иммунологические и иммуноферментные, дают возможность выявить наличие злокачественного процесса у пациента, но не указывают места и органа пациента [4-7].

Цель работы – показать эффективность использования термографии, как современного высокоточного инструмента термонавигации в функциональной диагностике на примере исследования молочной железы.

Приборы и методики. В работе использовали приборы: SVIT–термовизор квантовый, IRVision – термовизор пирометрический, РТМ-01-РЭС микроволновый радиотермометр (мамограф) [4]. Исследование пациента проводили в специально подготовленном помещении с затемнением от ИК источников, с соблюдением стабильности температуры (20-22°C) в комнате, при отсутствии сквозняков. Перед съёмкой пациент «термостабилизируется» в течение 15-20 минут в соответствии со стандартами [1-4]. Пример из клинической практики. Пациентка обратилась к онкологу по поводу уплотнения в левой молочной железе с локальной

втянутостью мягких тканей. После проведенного термографического исследования было показано: железы несколько асимметричны (левая подтянута вверх при поднятых руках). Слева видно выраженное усиление контура лимфососудов в направлении парастернальных лимфоузлов. Обнаружены очаги гипертермии в проекции над- и подключичных лимфоузлов слева. В верхнее-латеральном квадранте МЖ слева – зона гомогенной гипертермии в форме прописной греческой буквы «эта», несовпадающая по протяжённости с ходом сосудов и долек железы. Перифокальная гипертермия переходит в подмышечную область. Было сделано заключение: рак молочной железы. Термовизионная диагностика высокого разрешения позволяет провести в реальном масштабе времени и наглядно «термонавигацию» места и объёма процесса, метрологию динамики изменения температур при «холодовых» или «фармацевтических» пробах, дифференцировать происходящий процесс и осуществить компьютерное совмещение (морфинг) результатов функциональных исследований и фото изображений в соответствии с анатомическим атласом [6-9].

Выводы. Высокоточный метод исследований наглядно демонстрирует эффективность, безвредность, комфортность выявления заболеваний МЖ, а также мониторирования проводимой терапии злокачественных и доброкачественных дисгормональных заболеваний МЖ в реальном масштабе времени [3-8].

Литература:

1. Розенфельд Л.Г., Терновой Н.К., Сулеменко Ю.Н. и др. Основы клинической дистанционной термодиагностики. 1988. Киев: «ЗДОРОВЬЕ». 222.
2. Мельникова В.П., Мирошников М.М., Брюнелли Е.Б. и др. Клиническое тепловидение. 1999; Санкт-Петербург: ГОИ им.С.И. Вавилова. 124.
3. Anna Jung, Janusz Zuber, Francis Ring., A Casebook of infrared imaging in clinical medicine. Copyright by MEDPRESS, Warszawa 2003, ISBN 83-916116-2-0.
4. Колесов С.Н., Воловик М.Г., Прилучный М.А. Медицинское теплорадиовидение: Росмедтехнологий». 184.
5. Ковчавцев А.П. Тепловизор: лучше один раз увидеть. Наука из первых рук. 2012. (47). 5.

6. Дружкин Е.В., Хацевич Т.Н., Бровка Н.В. Тепловизионный прибор для медицинских целей. Оптический журнал. 2015; (82). 7. июль 2015.ISSN 0030-4042.
7. Мирошников М.М., Бородин Ю.И., Беленький В.Я. Концепция проекта «Медицинская термография. ХАРТИЯ медицинской термографии (тепловидения)». X международная конференция «Прикладная оптика – 2012». Санкт-Петербург. 2012: 15-19 октября.
8. Пушкарёв С.В., Беленький В.Я., Ивлюшкин В.В., Белявский А.Р. Медицинское тепловидение: современный взгляд на диагностику опухолей молочной железы. Российская научно-практическая конференция с международным участием. Барнаул. 2009; 9-10 июнь. с.107-108.
9. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / Под редакцией В.Е. Радзинского / Москва: StatusPraesens. 2017.

Ключевые слова: термовидение; визуализация; термо-навигация; функциональная диагностика.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ БИОПРОТЕЗОВ НА ОСНОВЕ КСЕНОГЕННОГО ПЕРИКАРДА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЛИНИИ EA.hy 926

[1*]Бондаренко Н.А., [1]Суровцева М.А., [1]Ким И.И., [1]Лыков А.П., [2]Журавлева И.Ю., [3]Кузьмин В.С., [1]Повещенко О.В.
[1]Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия; [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия, [3] Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия
bond802888@yandex.ru

Введение. Разработка новых биоматериалов для реконструктивно-восстановительной кардиохирургии является актуальным направлением биомедицинских исследований. Бычий ксеноперикард широко применяется для протезирования и пластики клапанов сердца и крупных магистральных сосудов. Основным сшивающим агентом для биопротезов в кардиологии является глутаровый альдегид (ГА). ГА обеспечивает плотную сшивку

структуры ксеноперикарда. Однако он имеет ряд недостатков, таких как высокая токсичность и высокий риск кальцификации с последующей дисфункцией протеза. Скорость и интенсивность кальцификации зависят от возраста пациентов [1]. В качестве альтернативного метода сшивки для преодоления кальцификации были предложены эпоксидные соединения. Обработка биопротезов эпоксидными соединениями повышает их гидрофильность, податливость и устойчивость к кальцификации. Данные соединения обладают стерильностью и низкой цитотоксичностью [2, 3]. Биоматериал, обработанный диэпоксидом, имеет хорошие функциональные характеристики и не является мутагенным [4]. Реакционноспособные группы эпоксидных соединений обеспечивают плотность сшивки, прочность, термическую и биологическую стабильность биоматериала [5]. Было показано, что полифункциональные эпоксидные соединения, обладающие несколькими эпоксидными группами, увеличивают прочность, а также термическую и биологическую стабильность биоматериалов по сравнению с бифункциональными эпоксидами [6]. В данной работе мы использовали в качестве сшивающих агентов диглицидиловый эфир этиленгликоля (диэпоксид, ДЭ) и комбинацию ДЭ с 1,2,3,4,6-пента-О- {1- [2- (глицидилокси) этокси] этил} -D-глюкопираноза (пентаэпоксид, ПЕ).

Цель работы – оценка цитотоксичности бычьего перикарда, обработанного ди- и пентаэпоксидами на культуру эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 in vitro.

Материалы и методы. Бычий перикард забирали непосредственно после убоя здоровых животных на мясокомбинате. Биоматериал тщательно очищали от окружающей соединительной ткани, несколько раз промывали 0,9%-м раствором хлорида натрия и разделяли на три равные части для дальнейшей консервации. Консервацию проводили при комнатной температуре в течение 6 ч после забора материала. Использовали 3 различных режима консервации: 1) 0,625% раствор глутарового альдегида (Sigma-Aldrich, США); (0,1М фосфатный буфер, pH 7,4, в течение 21 сут) с двукратной сменой раствора – на 2-е и 7-е сут; ГА-группа, 2) 5% раствор диглицидилового эфира этиленгликоля (чистота 97%, НИОХ им. Н.Н. Ворожцова, г. Новосибирск); (0,1М фосфатный буфер, pH 7,4, в течение 14 сут) со сменой раствора на 2-е сут; ДЭ-

группа, 3) 5% ДЭ в течение 10 дней, затем 2% раствор пентаэпоксида (ИрИХ им. А.Е. Фаворского, Иркутск); (0,1 М фосфатный буфер, pH 7,4) в течение 10 дней; группа «10+10». Клетки эндотелиальной линии EA.hy 926 культивировали в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS; Биолот, Россия), 40 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Россия), 2 мМоль L-глутамина (ICN, США) в CO2-инкубаторе при 37^0C и 5% CO2 до образования конфлюэнтного монослоя. Снятие клеток осуществляли с использованием 0,25% раствора трипсина/0,02% раствора ЭДТА (ГНЦ ВБ Вектор, Кольцово). Получение экстрактов перикарда. Токсичность биоматериала оценивали методом экстракции в соответствии со стандартом ГОСТ ISO 10993-5-2011. Для исследования были приготовлены экстракты 3 групп биоматериалов: ГА-группы, ДЭ-группы и группы «10+10» бычьего перикарда. Экстракты готовили ранее описанным способом [7]. Образцы биоматериала промывали стерильным забуференным физиологическим раствором (ЗФР) и взвешивали, затем стерилизовали путем инкубации с 70% этанолом в течение 24 часов и трижды промывали стерильным ЗФР в течение 20 минут. Для получения экстрактов образцы биоматериала культивировали в полной ростовой среде в течение 72 часов при 37°С в соотношении 0,2 г ткани/мл среды. По истечению срока инкубации супернатанты собирали и использовали для определения токсичности клеток. Для определения цитотоксичности биоматериала клетки линии EA.hy 926 высевали в 96-луночные планшеты в количестве 1×10^4 клеток/лунку. Через 24 ч культивирования среду удаляли и добавляли 100 мкл супернатанта и культивировали в течение еще 24 и 72 часов. Жизнеспособность клеток оценивали колориметрическим МТТ-методом (3- (4,5-диметилтиазол-2-ил) -2,5-дифенил-2Н-тетразолийбромид). Поглощение растворенных кристаллов формазана измеряли при 492 нм с использованием планшет-ридера Stat Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США). Определение стойких метаболитов оксида азота проводили с помощью реактива Грисса (Fluka, США). 50 мкл супернатанта вносили в 96-луночный планшет, добавляли равный объем реактива Грисса. После инкубации в течение 5 минут измеряли оптическую плотность при 492 нм с использованием планшет-ридера Stat Fax-2100 (Awareness

Technology Inc., США). Статистический анализ. Данные были проанализированы с помощью Statistica 10.0 for Windows и представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (SD). Статистически значимыми были приняты значения при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Эндотелиальные клетки являются основным типом клеток, контактирующих с материалом, имплантированным в сердце. Поэтому важным является оценка цитотоксичности биоматериала именно на этих клетках. По результатам МТТ теста нами установлено, что экстракты бычьего ксеноперикарда с использованием различных режимов консервации не оказывают цитотоксический эффект на эндотелиальные клетки линии EA.hy 926 в течение 24 часов. Так, процент цитотоксичности бычьего перикарда составил: для группы ГА (93±4,2%), для группы ДЭ (108±4,8%) и для группы «10+10» (116±6,0%) от контроля. Через 72 часа наблюдения выявлен значимый токсический эффект на эндотелиальные клетки в группе бычьего перикарда, обработанного глутаровым альдегидом (68±2,3%, $p=0,01$) по сравнению с группой контроля. В группах перикарда с режимами обработки ДЭ и «10+10» цитотоксический эффект через 72 ч наблюдения не был выявлен. Процент цитотоксичности в этих группах составил соответственно (106±3,7%) и (102±2,2%) от контроля. При сравнении уровня цитотоксичности групп ДЭ, «10+10» и группы консервации с ГА нами установлено, что перикард, обработанный ГА, обладает более выраженным цитотоксическим эффектом на эндотелиальные клетки линии EA.hy 926 по сравнению с группами ДЭ и «10+10». Данный эффект наиболее выражен через 72 часа наблюдения (68% по сравнению с 106% и 102%, $p=0,01$). При сравнении процента цитотоксичности через 24 ч и 72 ч наблюдения между группами бычьего перикарда с режимами обработки ДЭ и «10+10» нами не было выявлено статистически значимых различий между этими группами. Полученные нами данные согласуются с данными авторов [8], которые показали, что сшивание коллагеновых материалов эпоксидами приводит к более низкой цитотоксичности, чем их обработка ГА. Цитотоксический эффект бычьего перикарда, обработанного ГА, может быть связан как со свободным ГА, остающимся в биоматериале после отмывки, так и альдегидными группами, которые остаются несвязанными из-за маскирующего эффекта при ковалентном связывании сшивающего агента с

биоматериалом [9, 10]. Цитотоксичность группы перикарда, обработанного ГА, в данном исследовании, по нашему мнению, обусловлена наличием свободных альдегидных групп. Для оценки функциональной активности эндотелиальных клеток под влиянием экстрактов бычьего перикарда, обработанного различными режимами консервации, определяли уровень продукции клетками NO. Нами не выявлено значимого влияния экстрактов ксено-перикарда, обработанного различными режимами консервации на продукцию NO исследуемых групп.

Выводы. Бычий перикард, обработанный ди- и пента-эпоксидами не обладает цитотоксичностью на культуру эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 in vitro.

Литература:

1. Alperi A, Hernandez-Vaquero D, Pascual I, Diaz R, Silva I, Alvarez-Cabo R, Avanzas P, Moris C. Aortic valve replacement in young patients: should the biological prosthesis be recommended over the mechanical? *Ann Transl Med*. 2018, 6(10): 183. DOI: 10.21037/atm. 2018.02.21.
2. Nishi C, Nakajima N, Ikada Y. In vitro evaluation of cytotoxicity of diepoxy compounds used for biomaterial modification. *J. Biomed. Mater. Res.* 1995, 29(7): 82834. DOI:10.1002/jbm.820290707.
3. Sung H-W, Hsu H-L, Hsu C-S. Effects of various chemical sterilization methods on the crosslinking and enzymatic degradation characteristics of an epoxy-fixed biological tissue, *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, 37:37683. doi:10.1002/(sici)10974636(19971205)37:3<376:aidjbm8>3.0.co;2-i.
4. Lohre JM, Baclig L, Wickham E, Guida S, Farley J, Thyagarajan K, Tu R, Quijano RC. Evaluation of epoxy ether fixed bovine arterial grafts for mutagenic potential, *ASAIOJ*. 1993, 39(2): 106-113.
5. Trofimov BA, Zhuravleva IYu, Oparina LA, Sukhikh AS, Vysotskaya OV, Borisov VV, Gusarova NK. Penta-O-{1-[2-(glycidyloxy)ethoxy]ethyl}-D-glucopyranose: Synthesis and application for the preservation of cardiovascular bioprostheses. *Russ. Chem. Bull*., 2015, 64: 1451-1457. DOI: 10.1007/s11172-015-1031-2.
6. Sung HW, Hsu CS, Wang SP, Hsu HL. Degradation potential of biological tissues fixed with various fixatives: an in vitro study, *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, 35(2): 147-155. DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(199705)35:2<147::aid-jbm2>3.0.co;2-n.

7. Guo G, Jin L, Jin W, Chen L, Lei Y, Wang Y. Radical poly-merization-crosslinking method for improving extracellular matrix stability in bioprosthetic heart valves with reduced potential for calcification and inflammatory response. *Acta Biomater*. 2018, 82: 44-55.
8. Elagin V, Kuznetsova D, Grebenik E, Zolotov DA, Istranov L, Zharikova T, Istranova E, Polozova A, Reunov D, Kurkov A, Shekhter A, Gafarova ER, Asadchikov V, Borisov SM, Dmitriev RI, Zagaynova A, Timashev P. Multiparametric Optical Bioimaging Reveals the Fate of Epoxy Crosslinked Biomeshes in the Mouse Subcutaneous Implantation Model, Front. *Bioeng. Biotechnol*. 2020, 8: 107. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00107.
9. Gulbins H, Goldemund A, Anderson I, Haas U, Uhlig A, Meiser B, Reichart B. Preseeding with autologous fibroblasts improves endothelialization of glutaraldehydefixed porcine aortic Valves, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2003, 125 (3): 592-601. DOI: 10.1067/mtc.2003.48.
10. Kim S-S, Lim S-H, Cho SW, Gwak S-J, Hong Y-S, Chang BC, Park MH, Song KW, Choi CY, Kim B-S. Tissue engineering of heart valves by recellularization of glutaraldehyde-fixed porcine valves using bone marrow-derived cells, *Exp. Mol. Med*. 2006, 38 (3): 273-283. DOI: 10.1038/emm.2006.33.

Ключевые слова: ксеноперикард; эндотелиальные клетки; глутаровый альдегид; эпоксидные соединения.

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: РОЛЬ В МЕТАБОЛИЗМЕ И ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ОЖИРЕНИИ

*Булумбаева Д.М., Климонтов В.В.
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
dinar.ka@mail.ru

Введение. В последние годы обсуждается роль лимфатической сети (ЛС) жировой ткани (ЖТ) в развитии нарушений метаболизма и эндокринной регуляции при ожирении и других заболеваниях человека.

Цель работы – представить систематический обзор данных о роли ЛС ЖТ в метаболизме и эндокринной регуляции в норме, при ожирении и сахарном диабете (СД).

Материалы и методы. Поиск литературных источников проведен по ключевым словам «ожирение», «лимфатическая система», «жировая ткань», «obesity», «lymphatic system», «adipose tissue» в реферативных базах данных eLibrary, PubMed, Scopus, получено 574 результата. В анализ вошли оригинальные исследования, обзоры и мета-анализы, опубликованные на английском языке не ранее 2011 года. В обзоре аккумулировано более 95 актуальных на сегодняшний день оригинальных исследований и обзорных статей.

Результаты. Современные данные указывают на то, что ЛС ЖТ может выполнять функции важного коллектора гормонов (адипокинов). Некоторые адипокины секретируется главным образом не в кровь, а в ЛС. В частности, концентрация лептина, интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-α (TNFα) достоверно выше в лимфатическом русле, нежели в кровеносной системе [1]. У больных СД 2 типа выявлены корреляционные связи между содержанием адипокинов (висфатина, Wnt-индуцируемого секреторного протеина-1) с объемной и численной плотностью ЛС в подкожной ЖТ [2,3] на фоне повышения плотности ЛС в подкожной ЖТ [4]. Ремоделирование ЖТ при ожирении происходит при участии ее сосудистой (кровеносной и лимфатической) сети. Предполагают, что изменения лимфангиогенеза при ожирении может способствовать адипогенезу и нарушению метаболической и регуляторной функции ЖТ [5]. Высокие концентрации лептина, продуцируемого ЖТ, могут быть ответственны за снижение пролиферации эндотелиоцитов ЛС у людей с ожирением. Таким образом, лимфатическая дисфункция участвует в патогенезе ожирения, а ожирение, в свою очередь, ухудшает лимфатический дренаж [6]. Установлено, что активация лимфангиогенеза в постнатальном периоде возникает при воспалении, злокачественных процессах, восстановлении тканей и заживлении ран. Вероятно, что активация лимфангиогенеза при ожирении сопряжена с хроническим низкоинтенсивным воспалением ЖТ. В механизмах лимфангиогенеза, индуцированного воспалением, важную роль

играют макрофаги. Последние способны индуцировать лимфангиогенез посредством секреции стимуляторов ангиогенеза: VEGF-A, C, D, IL-1β, TNFα и других [7]. Предполагают, что связующим звеном между ожирением и воспалением ЖТ является снижение способности лимфатической системы элиминировать макромолекулы из интерстициального пространства. Отмечено, что при воспалении функция лимфатических коллекторов не сводится лишь к транспорту антигенов и иммунокомпетентных клеток: эндотелиоциты лимфатических капилляров могут регулировать активность и фенотип иммуноцитов. Лимфангиогенез при этом может ассоциироваться как с торможением, так и с усугублением воспаления [8]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов висцеральной ЖТ, транспортируемых лимфой, играет важную роль в патогенезе тяжелых форм COVID-19 [9]. Вызванная ожирением дисфункция ЛС ЖТ потенциально обратима. По экспериментальным данным, ограничение калорийности и аэробные нагрузки способствуют улучшению функции ЛС ЖТ при ожирении [10].

Выводы. Таким образом, ЛС ЖТ может играть важную роль в развитии ожирения и ассоциированных с ним нарушений. В настоящее время наше понимание молекулярных механизмов и сигнальных путей, определяющих ремоделирование ЛС ЖТ при ожирении и СД, является неполным и требует дальнейших исследований.

Литература:

1. Miller NE, Michel CC, Nanjee MN, Olszewski WL, Miller IP, Hazell M, Olivecrona G, Sutton P, Humphreys SM, Frayn KN. Secretion of adipokines by human adipose tissue in vivo: partitioning between capillary and lymphatic transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301 (4): 659-667.
2. Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., Бгатова Н.П., Таскаева Ю.С., Орлов Н.Б., Фазуллина О.Н., Солуянов М.Ю., Савченко С.В., Коненков В.И. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани. *Сахарный диабет.* 2019; 22 (4): 336-347. doi: 10.14341/DM10129.

3. Klimontov VV, Bulumbaeva DM, Bgatova NP, Gavrilova YuS, Fazullina ON, Orlov NB, Korbut AI, Savchenko SV, Konenkov VI. The relationships between serum levels of adipokines, body fat distribution and subcutaneous microvasculature in type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2018; 67 (1):A539. doi: 10.2337/db18-2055-P.
4. Klimontov VV, Fazullina ON, Lykov AP, Bgatova NP, Orlov NB, Konenkov VI, Pfeiffer AFH, Pivovarova-Ramich O, Rudovich N. Circulating Wnt1-inducible signaling pathway protein-1 (WISP-1/CCN4) is a novel biomarker of adiposity in subjects with type 2 diabetes. *J Cell Commun. Signal*. 2020; 14 (1):101-109. doi: 10.1007/s12079-019-00536-4.
5. Kolahdouzi S, Talebi-Garakani E, Hamidian G, Safarzade A. Exercise training prevents high-fat diet-induced adipose tissue remodeling by promoting capillary density and macrophage polarization. *Life Sci*. 2019; 22: 32-43.
6. Sato A, Kamekura R, Kawata K, Kawada M, Jitsukawa S, Yamashita K et al. Novel mechanisms of compromised lymphatic endothelial cell homeostasis in obesity: the role of leptin in lymphatic endothelial cell tube formation and proliferation. *PLoS One*. 2016; 11:e0158408. doi:10.1371/journal.pone.0158408.
7. Arngrim N, Simonsen L, Holst JJ, Bülow J. Reduced adipose tissue lymphatic drainage of macromolecules in obese subjects: a possible link between obesity and local tissue inflammation? *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37 (5):748-750.
8. Abouelkheir GR, Upchurch BD, Rutkowski JM. Lymphangio-genesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflam-mation's fire? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242 (8):884-895.
9. Uzzan M, Corcos O, Martin JC, Treton X, Bouhnik Y. Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics – Lung axis hypothesis. *Med Hypotheses*. 2020;144:110023. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110023.
10. Nitti MD, Hespe GE, Kataru RP, Garcia Nores GD, Savetsky I L, Torrisi JS et al. Obesity-induced lymphatic dysfunction is reversible with weight loss. *J. Physiol*. 2016; 594: 7073-7087. doi: 10.1113/JP273061.

Ключевые слова: жировая ткань; ожирение; лимфатическая система.

КОНЦЕПЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РЕГИОНА В РЕАЛИЗАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ И СТРУКТУРЫ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ СТАРЕНИИ

[1*]Горчаков В.Н., [2]Горчакова О.В., [2]Колмогоров Ю.П., [3]Демченко Г.А., [3]Абдрешов С.Н.

[1]Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия; [2]Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия; [3]Институт физиологии человека и животных Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, г. Алматы, Казахстан

vgorchak@yandex.ru

Введение. Концепция лимфатического региона, предложенная академиком Ю.И. Бородиным, стратегически определила перспективу исследований лимфатической системы. Новые знания о роли лимфатической системы и биоэлементов в обеспечении эндоэкологии организма послужили основанием к интеграции медицинской биоэлементологии [1] и лимфологии [2-4]. Изменение биоэлементного гомеостаза и структур лимфатической системы сопровождает различные физиологические и патологические состояния, в том числе и старение организма [3, 4]. К числу нерешенных вопросов относится оценка причастности эссенциальных микроэлементов к формированию морфоиммунного статуса лимфоузлов при старении, хотя описаны иммунотропные свойства биоэлементов в современной литературе [1]. Мало изучены причинно-следственные связи содержания микроэлементов со структурой лимфоузлов в зависимости от их расположения и возраста.

Цель работы – изучить взаимосвязь между микроэлементным профилем и структурной организацией регионарных лимфоузлов, подверженных старческим изменениям.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 60 белых крысах Wistar в возрасте 1,5-2 лет (старые животные). Брыжеечные, паховые и трахеобронхиальные лимфоузлы исследовали морфологическим методом с использованием классической схемы проводки и заключения материала в парафин. Гистосрезы лимфоузлов окрашивали гематоксилином и эозином, трихромной

краской по C. Masson. Выбор микроэлементов Se, Mn, Fe, Cu, Zn основан на том, что они являются эссенциальными биоэлементами для иммунной системы по современной классификации [1]. Содержание микроэлементов в лимфоузлах определяли рентген-флуоресцентным методом с использованием синхротронного излучения. В работе использовали оборудование ЦКП «СЦСТИ» на базе УНУ "Новосибирский ЛСЭ"/"Комплекс ВЭПП-4 – ВЭПП-2000" в ИЯФ СО РАН, поддержанное проектом RFMEFI62119X0022 [5]. Морфометрию и статистическую обработку данных выполняли с помощью лицензированных программ Image-Pro Plus 4.1 и StatPlus Pro 2009, AnalystSoft Inc.

Результаты и обсуждение. В результате исследований установлено, что с возрастом наблюдаются колебания обмена микроэлементов, что отражается на их концентрации не только в органах, но и регионарных лимфоузлах [6]. При старении закономерно происходит уменьшение содержания большинства микроэлементов в 1,2-1,5 раза ($p<0,05$-$0,01$) от максимально возможного значения в молодом возрасте [4]. Это предполагает неоднозначное распределение микроэлементов в лимфоузлах разной локализации (регионарная специфика). Ниже представлены особенности содержания микроэлементов в лимфоузлах при старении. *Медь (Cu).* Разброс концентрации меди в пределах от 4,68±0,27 мкг/г в паховом лимфоузле до 5,37±0,14 мкг/г в трахеобронхиальном лимфоузле ($p<0,05$). Промежуточное значение содержания микроэлементов имеется в брыжеечном лимфоузле. *Цинк (Zn).* Концентрация цинка прогрессивно уменьшается в ряду лимфоузлов: паховый (61,52,06 мкг/г), брыжеечный (57,27±1,72 мкг/г) и трахеоброн-хиальный (47,36±2,83 мкг/г). Процессы обмена цинка и меди имеют особенности в отношении трахеобронхиального лимфоузла, где содержание меди выше, а цинка – ниже в сравнении с другими лимфоузлами. *Селен (Se).* Отмечена разная обеспеченность селеном лимфоузлов при старении. Достаточно высокий уровень содержания селена в брыжеечном лимфоузле (1,14±0,06 мкг/г), что больше в 1,4-1,5 раза концентрации его в трахеобронхиальном и паховом лимфоузлах соответственно ($p<0,05$). *Марганец (Mn).* Достаточно высокая концентрация марганца отмечена в паховом лимфоузле (4,400,63 мкг/г), превышающая в 1,3-1,6 раза его содержание в трахеобронхиальном (3,34±0,25 мкг/г; $p<0,05$) и

брыжеечном (2,71±0,14 мкг/г; p<0,05) лимфоузлах соответственно. Наименьшее содержание марганца в брыжеечном лимфоузле. *Железо (Fe).* В паховом лимфоузле концентрация железа составила 323,871,91 мкг/г, что в 1,4-1,7 раза больше, чем в трахеобронхиальном и брыжеечном лимфоузлах (p<0,05) соответственно. Отмечен однотипный характер содержания марганца и железа в регионарных лимфоузлах. При старении в регионарных лимфоузлах формируется свой микроэлементный профиль, различающийся величиной аккумуляции того или иного биоэлемента. Эссенциальные микроэлементы тесно взаимодействуют между собой. Определенный вклад они вносят в пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, степень активности клеточного и гуморального иммунитета, антиоксидантной защиты и обеспечение неспецифических и специфических механизмов защиты [1, 2, 4]. Сформированный микроэлементный профиль сказывается неоднозначно на морфоиммунном статусе регионарных лимфоузлов, претерпевших старческие изменения. *Брыжеечный лимфоузел.* При старении в структуре брыжеечного лимфоузла отмечено преобладание мозгового вещества преимущественно за счет В-зависимой зоны (мозговые тяжи) и равномерно расширенных лимфатических синусов при минимизации площади лимфоидных структур. При такой структуре преобла-дает иммунный ответ по гуморальному типу в лимфоузле. Это обеспечивается разным уровнем аккумуляции микроэлементов. Отмечено максимальное содержание Se, среднее – Cu, Zn и минимальное – Fe, Mn, в итоге определяющие степень пролиферативных процессов, развитие компартментов и гуморальный тип иммунного ответа брыжеечного лимфоузла. *Трахеобронхиальный узел.* В морфологии трахеобронхиального лимфоузла отмечено расширение площади межузелковой части коры и мозговых тяжей (В-зона), паракортекса (Т-зона) на фоне узких лимфатических синусов. Одновременное представительство коркового и мозгового вещества при ограниченной дренажной функции свидетельствует о сохранении иммунного ответа по смешанному типу. Такой морфотип трахеобронхиального лимфоузла сочетается с максимальным содержанием Cu, средним – Se, Mn, Fe, минимальным – Zn, что поддерживает иммунный ответ по клеточному и гуморальному типу одновременно. *Паховый лимфоузел.* В структуре пахового лимфоузла расширена Т-зависимая зона за счет паракортекса и межузелковой части коры при

широких лимфатических синусах. Имеет место иммунный ответ по клеточному типу. Паховый лимфоузел отличает максимальное содержание Mn, Fe, Zn и минимальное – Se, Cu. В приоритете содержание Zn, Fe, необходимых для нормального деления, созревания и дифференцировки Т-клеток [1], что и определяет развитие паракортекса и иммунный ответ по клеточному типу. Происходит реализация принципа регионарной детерминанты. Каждый лимфоузел характеризуется разной степенью развития компартментов, что определяет его морфотип и связь с микроэлементным профилем. Существенный вклад в это вносит своеобразие контакта с внешней средой каждого лимфатического региона, что и отражается на количественных и качественных параметрах структуры и функции регионарных лимфоузлов, претерпевших старческие изменения.

Выводы:

1) Принцип регионарной детерминанты является определяющим в формирования микроэлементного и морфо-иммунного статуса лимфоузлов разной локализации при старении согласно концепции лимфатического региона.

2) Микроэлементный профиль зависят от локализации лимфоузлов, претерпевших старческие изменения. Степень аккумуляции каждого из микроэлементов различается в регионарных лимфоузлах, что ведет к формированию индивидуального микроэлементного профиля.

3) Морфоиммунный статус регионарных лимфоузлов различается при старении и определяется представительством компартментов, необходимых для обеспечения иммунного ответа гуморального типа в брыжеечном лимфоузле, смешанного типа в трахеобронхиальном лимфоузле и клеточного типа в паховом лимфоузле (регионарная специфика).

4) Микроэлементный профиль и морфотип лимфоузлов взаимосвязаны между собой, так как особенности аккумуляции каждого из микроэлементов влияют на пролиферацию лимфоидных клеток, развитие компартментов и морфотип лимфоузлов, претерпевших старческие изменения.

Литература:

1. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и эко-логии человека. *М.: Изд-во «Оникс 21 век», Мир*. 2004; 1-216.

2. Бородин Ю.И., Горчакова О.В., Суховершин А.В., Горчаков В.Н. и др. Концепция лимфатического региона в профилактической лимфологии. *LAP LAMBERT Academic Publishing*. 2018; 1-74.
3. Бородин Ю.И. Лимфатическая система и старение. *Фундаментальные исследования*. 2011; 5: 11-15. URL: http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=21252.
4. Gorchakova O, Kolmogorov Yu, Gorchakov V, Demchenko G. Interrelation of trace elements and the structural organization of lymph nodes at young and senile age. *Archiv Euromedica*. 2020; 10(2): 22–25. http://dx.doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/2.6
5. Piminov PA. Synchrotron Radiation Research and Application at VEPP-4. *Physics Procedia*. 2016; 84:19-26. DOI: 10.1016/j.phpro. 2016.11.005.
6. Gorchakova OV, Kolmogorov YuP, Gorchakov VN, Demchenko GA, Abdreshov SN. Trace element limitation of lymph nodes structure according to the x-ray fluorescent analysis with synchrotron radiation (SR XRF). AIP Conference Proceedings American Institute of Physics. *Published by AIP Publishing*. 2020; 2299(1): https://doi.org/10.1063/5.0030489.

Ключевые слова: морфология; лимфоузлы; микроэлементы; геронтология.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДА ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА, ОБРАБОТАННЫХ ЭРИТРОПОЭТИНОМ, В ХИРУРГИИ ИБС

*Гуляева К.К., Фомичев А.В., Повещенко О.В., Карева Ю.Е., Чернявский А.М., Минин С.М., Лыков А.П., Никитин Н.А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия
guliaeva_k@meshalkin.ru

Введение. Проблема «нешунтабельности» коронарных артерий вследствие их малого диаметра (менее 1 мм), диффузного и/или дистального поражения требует альтернативных методов

решения. Один из таких методов является применение мононуклеарной фракции костномозгового происхождения с целью ангио- и васкулогенеза. Учитывая то, что клеточная терапия неоднократно применялась для лечения ИБС, она продемонстрировала неоднозначные результаты, поэтому был начат поиск возможных вариантов повышения эффективности клеток костномозгового происхождения. В нашей работе были представлены результаты интрамиокардиального введения аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином в хирургии ИБС [1, 2].

Цель работы – клинико-функциональная оценка безопасности и эффективности применения интрамиокардиальной имплантации клеток аутологичного костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ишемической болезни сердца.

Материалы и методы. Объектом исследования стали 98 пациентов основная и контрольная группы с диффузным и дистальным поражением правой коронарной артерии (ПКА). Основной группе пациентов (№ 49) было выполнено коронарное шунтирование в сочетании с интрамиокардиа-льной имплантацией аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином. В контрольной группе (№ 49) было выполнено изолированное коронарное шунтирование (артерия без дистального русла не шунтировалась). Оценка клинического статуса, перфузии и сократительной способности миокарда выполнена исходно, через 6 и 12 месяцев после операции.

Результаты и обсуждение. Через 6 месяцев после операции выявлено более выраженное снижение ФК стенокардии (CCS) в основной группе по сравнению с группой контроля, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы. Через 12 месяцев после операции выраженность стенокардии в обеих группах осталась практически на том же уровне в обеих группах. В группе контроля 45,2% пациента имели I ФК (CCS), 52,3% пациентов стенокардии не имели. В обеих группах выявлен возврат стенокардии у 1 пациента (III ФК), при работающих коронарных шунтах по данным коронарошунтографии. По результатам двухэтапной сцинтиграфии миокарда с технетрилом (Tc99) через 6 месяцев после хирурги-ческого вмешательства наблюдается значимое улучшение миокардиальной

перфузии, при этом имело место уменьшение величины как стойких дефектов перфузии, так и стресс-индуцированных дефектов. В контрольной группе через 6 месяцев значимой динамики перфузии нижней стенки левого желудочка не выявлено. Через 12 месяцев после хирургического лечения правой коронарной артерии у пациентов из группы исследования выявили уменьшение стресс-дефекта, стабильного дефекта перфузии, SDSRCA. У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения правой коронарной артерии выявили значимое уменьшение только стресс-дефекта. Исследование продемонстрировало значимое улучшение перфузии и функционального состояния миокарда в зоне непрямой реваскуляризации, лучшие показатели ФК(CCS), теста 6-минутной ходьбы у пациентов в основной группе. Методом проточной цитофлуориметрии показано, что обработка костномозговых клеток эритропоэтином способствует увеличению пула CD34+ клеток, находящихся на разных стадиях дифференцировки и созревания, задержке клеток в фазе покоя/начального роста, уменьшению количества клеток на ранней стадии апоптоза.

Выводы. Полученные данные подтверждают то, что предварительная подготовка аутологичных клеток костного мозга, посредством их обработки препаратом эритропоэтина, повышает функциональные свойства клеточного продукта, а разработанная технология улучшает перфузию и функцию миокарда в зоне воздействия.

Литература:

1. Фомичев А.В., Чернявский А.М., Гуляева К.К., Повещенко О.В., Лыков А.П., Карева Ю.Е., Минин С.М., Никитин Н.А. Клинико-функциональная оценка интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ИБС (6-месячные результаты). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018; 20(4): 89-99. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-89-99.
2. Фомичев А.В., Чернявский А.М., Гуляева К.К., Повещенко О.В., Лыков А.П., Карева Ю.Е., Минин С.М., and Никитин Н.А. Результаты интрамиокардиальной имплантации обра-ботанных эритропоэтином аутологичных клеток костного мозга при

хирургическом лечении ишемической болезни сердца с критическим поражением коронарных артерий / Российский кардиологический журнал, no. 1, 2019, pp. 62-69. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-62-69.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; стволовые клетки; эритропоэтин, непрямая реваскуляризация.

Дополнительная информация: Исследование завершено (2016-2018) в рамках гранта Российского научного фонда проект №16-15-00057.

МОРФОЛОГИЯ ГРУППОВЫХ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ КИШЕЧНИКА ПРИ ОБЕЗВОЖИВАНИИ

*Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., Кадиев А.Ш., Малачилова М.М.
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»Минздрава РФ, г. Махачкала, Россия
tagirguseinovs@mail.ru

Введение. Среди органов иммуногенеза лимфоидные образования пищеварительной системы занимают особое место. Функциональное состояние лимфоидной ткани в лимфоидной (пейеровой) бляшке подвздошной кишки является отражением иммунного состояния пищеварительной системы и всего организма в целом. Изучение перестройки цитоархитектоники в лимфоидной бляшке дает возможность на морфологическом уровне проследить процессы развития лимфоидной (иммунной) ткани в стенке тонкой кишки [1, 2, 6)]. Детальное и современное углубленное изучение морфологии лимфатического русла и лимфоидных образований желудочно-кишечного тракта при дегидратации позволяют рационально вести терапию и реабилитацию обезвоженных больных (отравления, диарея, энтериты, ожоги, рвота, диабет, кровопотери, жара, голодание, инфекционные болезни и т.д.) и внести коррекцию детоксикации при лечении больных. Иммуноморфологические исследования в гастро-энтерологии, на клеточном уровне при воздействии различных факторов, в частности при дегидратации не изучены, хотя именно клеточные аспекты лежат в основе многих

механизмов иммунной защиты организма. Пейеровые бляшки являются важнейшими иммунными образованиями, обеспечивающие местный иммунитет слизистой оболочки тонкой кишки. Морфология, иммунология, биохимия, функции пейеровых бляшек при воздействии водных факторов недостаточно изучены, хотя эта важнейшая проблема в гастроэнтерологии.

Цель работы – изучить влияние дегидратации на строение групповых лимфоидных узелков (ГЛУ), пейеровые бляшки (ПБ).

Материал и методы. Мы в эксперименте на половозрелых белых крысах, весом 180-200 г (возраст более 3-4 месяцев) исследовали воздействие гидрологических факторов на лимфоидные образования тонкой кишки. Условия проведения всех экспериментов были максимально одинаковы. Обезвоживание белых крыс обеспечивали кормлением сухим овсом без доступа к воде в изолированных клетках. Экспериментальные животные были распределены на следующие группы: 1-я – контрольные (интактные крысы) – 15; 2-я – крысы при дегидратации (3 дня) – 15; 3-я – крысы при дегидратации (6 дней) – 15; 4-я – крысы при дегидратации (10 дней) – 15. Белых крыс всех групп кормили одинаковой пищей, предусмотренной для лабораторных животных во избежание ошибок алиментарных факторов. Животных содержали при комнатной температуре для устранения воздействия температурных режимов. После проведения обезвоживания и других процедур крыс забивали декапитацией под тиопенталовым наркозом. Когда забивали крыс, учитывали биоритмы лимфоидной ткани и поэтому забивали в одно и то же время суток – 11часов. С целью выяснения локальных морфологических особенностей реакций на дегидратацию выбраны различные участки тонкой кишки на всем протяжении. Для выполнения задач нашего исследования мы использовали микроскопические и макроскопические методы. После эвтаназии животных и изъятия препаратов часть материала окрашивали по Hellman (1934) для изучения лимфоидных узелков в стенке тонкой кишки. Для гистологического изучения лимфоидной ткани тонкой кишки материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, спирт-формоле, жидкостях Карнуа и Буэна. После проведения материала по спиртам возрастающей концентрации

кусочки тонкой кишки заливали в парафин. Затем на санном микротоме изготовлялись гистологические срезы толщиной 5-7мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, азур-нитрофунгин-фуксином и гематоксилином, по Романовскому-Гимза в модификации), по Ван-Гизон и Курнику (для выявления клеток, насыщенных нуклеиновыми клетками (лимфобластов) [3]. Для выявления аргирофильных волокон срезы окрашивали азотнокислым серебром по Футу, окраска коллагеновых волокон проведена по Маллори. Проводили следующие морфометрические исследования: на гистологических препаратах разных отделов тонкой кишки проведен подсчет размеров относительной площади структурных компонентов стенок тонкой кишки: слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек, размеров лимфоидных узелков с центрами и без центров размножения, лимфоидной ткани. Исследовали количество лимфоидных узелков с центром размножения такого в стенках тонкой кишки у интактных и экспериментальных животных. Измеряли высоту и ширину лимфоидных узелков с центрами размножения во всех частях тонкой кишки (в мкм). Подсчет клеточного состава лимфоидных структур тонкой кишки (в лимфоидных узелках без герминативного центра, в мантии и герминативных центрах и в межузелковой зоне) осуществлялся на единице площади гистологического среза (88 мкм^2) с помощью морфометрической сетки А.А. Глаголева в модификации С.Б. Стефанова (1974). Определяли абсолютное и относительное содержание разных видов клеток (в %) в стенках тонкой кишки. Изучение микротопографии лимфоидных образований в стенке тонкой кишки, толщины ее слоев проведено с использованием микроскопа МБР-1 при увеличении: окуляр – 1 Ох, объектив-8, 40, 90.

Результаты и обсуждение. Структурные компоненты микроокружения органов иммунной системы обеспечивают соответствующую пролиферации дифференциацию и кооперацию иммунокомпетентных клеток [2]. Несмотря на различие клеток и их неоднородность в лимфоидных узелках, имеются общие признаки их организации (ретикулярные клетки лимфоциты и т.д.), что связано с их функцией (К.А. Зуфаров соавт., 2000). В отношении

локализации ПБ по ходу тонкой кишки мнения исследователей расходятся. Так, П.М. Сапроненков (1987) пишет, что ПБ расположены в подвздошной кишке, встречаются они также в тощей и двенадцатиперстной кишках. Другие авторы (2)отрицает наличие ПБ в двенадцатиперстной кишке. Третья группа ученых считает, что ПБ, встречаются нерегулярно и в небольшом количестве в стенках тощей кишки [5]. Мы придерживаемся того мнения, что ПБ в основном расположены в слизистой оболочке и подслизистой основе подвздошной кишки, а в тощей кишке они единичные, в двенадцатиперстной кишке мы не наблюдали их. При обезвоживании животных на 3 сутки наступает ряд изменений в макро и микроскопической анатомии и цитологии пейеровых бляшек. Водные факторы вызывают морфометрические и цитологические изменения в строении ПБ. Так, на 3-е сутки дегидратации в центрах размножения узелков и их мантии увеличивается плотность сетей ретикулярных волокон в 1,2-1,3 раза, на 6 и 10 сутки плотность их уменьшается на 40-60%. При дегидратации процент больших лимфоцитов в центрах размножения снижается в 3 раза, а в мантии уменьшается в 4 раза. Наиболее значительные изменения в клеточном составе встречаются в популяции лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток. При дегидратации, начиная с 3 суток, исчезают митозы клеток в отличие от интактных животных. Длительность изменений клеточного состава зависит от сроков обезвоживания белых крыс (3, 6, 10 суток). В основе жизнедеятельности многоклеточного организма лежит движение жидкостей разного состава и структурированности между клетками. В строении клеток тонкой кишки наступают изменения и в других структурах – крипты, ворсинки, узелки, слизистая оболочка, кишечные эпителиоциты и т.д. Экологические и гидрологические факторы постоянно действуют на организм животных и человека. Они вызывают серьезные изменения во многих органах и системах, в особенности в иммунной, лимфатической и пищеварительной системах, обеспечивающих постоянный гомеостаз эндоэкологии человека и животных. В этом плане велика роль водного фактора в сохранения кислотно-щелочного и ферментного баланса, устойчивого равновесия

микроэлементов гормонов и иммунной защиты организма и функционирования органов пищеварения (желудок, тонкая кишка и толстая кишка и т.д.). В последние годы благодаря школам и др. значительные успехи достигнуты в области лимфологии, иммунологии и эндоэкологии [4, 5]. Однако до сих пор отсутствуют фундаментальные и комплексные научные работы, посвященные иммунным образованиям и лимфатическому руслу тонкой кишки при дегидратации. Такой объединенный подход к иммунологии, лимфологии, гастроэнтерологии и гидрологии раскрывает новые возможности и перспективы. Так в центрах размножения узелков процент ретикулярных клеток относительно других клеток возрастает в 2,5 года, а в мантии в 1,6 раза. В тоже время бласты при дегидратации на 3 сутки исчезают из поля зрения на препаратах мантии узелков. Содержание бластов при дегидратациии у интактных крыс почти десятикратное от 6,04±0,51 (контрольные) и 0,65±0,13 (экспериментальные). Количество деструктивных клеток возрастает при дегидратации на 3 сутки в 2,8 раза. Плотность в центрах размножения в 2,3 раза, а в мантии – в 1, 2 раза. Таким образом, после 3 суток дегидратации наступают цитологические изменения в процентном ее соотношении. Такие же изменения в клеточной популяции встречаются при дегидратации и в групповых узелках в центрах размножения при дегидратации через 3 суток. Особо заметно наступают в содержании бластов зрелых плазмоцитов тучных клеток и митозов. Указанные клетки исчезают в клетках и межузелковой зоне пейеровых бляшек. В центрах размножения в пейеровых бляшках у белых крыс через 3 дня обезвоживания наступают изменения в процентном соотношении. При дегидратации через 6 суток наступают морфологические изменения вокруг крипт и пейеровых бляшек. Это выражается: в уменьшении количества бластных клеток, снижения плотности клеток лимфоидного ряда, уточнении ретикулярных клеток, увеличении интервала между криптами и гемо- и лимфатическими капиллярами. Соответственно страдает кишечная секреция, нарушается в слизистой оболочке синтез, секреция и экскреция кишечных желез. К местной иммунной системе относятся ассоциирование с желудочно-кишечным трактом лимфоидные

образования: пейеровые бляшки, солитарные фолликулы, лимфоидная ткань глоточного кольца, аппендикс и многочисленные плазматические клетки, инфильтрирующие подслизистую оболочку органов пищеварительного тракта. (Г.М. Сапроненков, 1987). При дегидратации меняются участки содержания Т- и В-лимфоцитов в пейеро-вых бляшках. Как известно Т-лимфоциты характеризуются высокой активностью кислой фосфатазы, когда В-лимфоциты обнаруживаются с помощью – реакции глюкозо- 6 фосфат дегидрогеназы и щелочной фосфатазы. На 6 сутки дегидратации начинается уменьшение площади центров размножения, ответственных за синтез В-лимфоцитов, а в более поздние сроки обезвоживания снижается процент Т-лимфоцитов. При дегидратации через 6 суток заметные изменения наступают в коллагеновых, ретикулярных и эластических волокнах, ферментном составе, плотности кровеносного и лимфатического русел, водном отсеке и т.д. Ферменты являются отражением метаболических, энергетических, гомеостатических и информационных процессов, протекающих в тканях клетках и их ультраструктурах. Клетки плазматического ряда при дегидратации в процентной форме уменьшаются на 6 сутки: незрелые плазмоциты – в 1,9 раза, а зрелые плазмоциты – в 6 раз, митозы клеток – в 2 раза. Изменения плазматических клеток косвенно отражает состояние В-лимфоцитов и гуморального иммунитета. В пейеровых бляшках имеется 55% В-лимфоцитов. При дегидратации через 10 суток в пейеровых бляшках тонкой кишки у белых крыс деструктивные морфологические, гистологические, цитологические и сосудистые изменения более выражены, чем у 3-, 6-суточных обезвоженных крыс. В подвздошной кишке размеры, ширина – в 1,15 раза, толщина – в 1,15 раза. При этом исчезают центры размножения в лимфоидных узелках. В лимфоидных узелках без центров размножения в пейеровых бляшках подвздошной кишки у белых крыс через 10 суток дегидратации уменьшается содержание следующих клеток в процентном отношении: ретикулярные, большие, средние и малые. Анализ показывает, что ретикулярные клетки в процентном исчислении уменьшаются в 1,8 раза, большие лимфоциты – в 1,4 раза, средние лимфоциты – в 1,5 раза, малые лимфоциты – в 1,3 раза.

Отмечается снижение незрелых плазмоцитов в 4,2 раза после 10-дневной дегидратации. Плазматические клетки реагируют на воздействия фактора гидратации и входят в состав В-клеток, участвующих в синтезе JgAи JgM. В-клетки, связанные с мукозной частью системы иммунитета, продуцируют антитела класса JgAи JgM, которые выносятся на поверхность слизистой в составе слизи и тем самым осуществляют первую защиты против патогена. В основном, патогены пытаются проникнуть через слизистую оболочку. Это важно, поскольку общая площадь слизистых оболочек человека составляет 400 $м^2$. Недостаток воды понижает содержание кислорода в тканях и повышает их кислотность, создавая условия для патологии клеток, ослабляет иммунитет.

Выводы:

1) Изучение морфогенеза ГЛУ при воздействии гидрологических факторов является новым научным направлением, и обобщение таких материалов позволяет выявить оригинальные закономерности функционирования структур ПБ, необходимых в практике гастроэнтерологов (коронавирус).

2) В строении ПБ обнаружены локальные особенности в клеточном составе. В куполе ПБ больше всего клеток встречаются зрелые и незрелые плазмоциты, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, малые лимфоциты.

Литература:

1. Аминова Г.Г. Структурно-функциональные разновидности лимфоидных узелков органов и иммуногенеза и друих систем //Морфологические ведомости, 2009, № 3-4, с.58-62.
2. Григоренко Д.Е. Гусейнов Т.С, Омарова Н.Г., Сапин М.Р. Динамика структурной организации лимфоидной ткани селезёнки после действия дегидратации //Вестник новых медицинских технологий, 2007, т.14, № 1, с.173-175.
3. Гусейнов Т.С.-Морфология лимфоидных образований тонкой кишки // Махачкала, 2000-165с.
4. Коненков В.И., Бородин Ю.Н., Любарский М.С. Лимфология // Новосибирск, издат. дом. «Манускрипт, 2012-1104 с.
5. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека // М.; медицина, 1996-304с.

6. Чава С.В. Реактивные изменения иммунных структур в стенке тонкой кишки // Морфологические ведомости, 2004, № 1-2, с.114-115.
7. Beattie АД. Diagnostic Tests in Gastroenterology // Z-London. 1995. -224 с.

Ключевые слова: дегидратация; групповые лимфоидные узелки (ГЛУ); тонкая кишка; белая крыса.

ЗАБРЮШИННАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНО-КВАНТОВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

*Дадаев Ш.А., Хасанов С.М., Исаков Ш.Ш.
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, г. Ташкент, Узбекистан
dadaev.shirin@gmail.com

Введение. В настоящее время, несмотря на колос-сальное количество выпускаемых медицинских препаратов, применяемых при лечении острого панкреатита, летальность, остается довольно высокой, сохраняясь в пределах 12-35% по данным ряда авторов (Савельев В.С. и соавт., 2014; Ермолов А.С. и соавт., 2014; Анисимов А.Ю. и соавт., 2017). Одним из составных и наиболее важных элементов комплексного лечения острого деструктивного панкреатита является устранение причины развития гнойного процесса в железе и парапанкреатической клетчатке с последующей ликвидацией гнойного процесса миниинвазивным путем, который является профилактикой полиорганной недостаточности и абдоминального сепсиса. Результат успешного лечения во многом зависит от своевременной профилактике гнойно-некротических процессов в парапанкреатической и забрюшинной клетчатке, где происходит наибольшие микроциркуляторные нарушения и блокирование как лимфатической так и сосудистой систем, которые способствуют быстрому распространению отека в данной зоне с последующим инфицированием приводящей к вовлечению в воспалительной процесс зону солнечного сплетения и развитием

пареза кишечника. (Шапошников В.И. 2017; Савельев В.С. и соавт., 2006; Ярема И.В. и соавт., Уртаев Б.М. 2017.). Ряд вопросов, касающихся пути введения антибактериальных препаратов по данным различных авторов неоднозначны и дискутабельны. Ранняя диагностика остается весьма сложной проблемой. Частота диагностических ошибок в хирургических стационарах составляет 5-15%. Летальность при отечном панкреатите не превышает 2%, а при деструктивных формах достигает 15-30%. Поэтому необходимо уже на ранних сроках дифференцировать формы заболевания и введения антибактериальных препаратов непосредственно в зону инфицирования – парапанкреатическую забрюшинную клетчатку. Ни один из применяемых методов диагностики острого панкреатита на сегодняшний день не является специфичным и не отражает в полной мере степень поражения поджелудочной железы.

Цель работы – разработать и внедрить к имеющимся методам диагностики и лечения острого панкреатита – забрюшинную лимфатропную медикаментозно-квантовую терапию в комплексном лечении острого панкреатита.

Материалы и методы. На базах кафедры хирургических болезней Ташкентского Педиатрического Медицинского Института проанализированы результаты 378 больных с остром панкреатитом. Условно больные были разбиты на 2 группы (2 периода). 167 больным (I группа – контрольная с 1992 по 2011 годы) с момента поступления в клинику на фоне назогастральной гипотермии проводилась традиционная консервативная терапия, направленная на устранение болевого синдрома, угнетение панкреатической и желудочной секреции, восполнение энергетических затрат, подавление микрофлоры, коррекцию волемических и микро-циркуляторных нарушений под контролем лабораторных показателей, УЗИ и КТ. Активация липопероксидации при ОП является одним из ключевых патогенетических моментов и ведет к быстрому истощению факторов антиоксидантной системы. Тяжелый ОП сопровождается снижением уровня аскорбиновой кислоты (АК) в крови в десятки раз, что обуславливает плохой прогноз. Начиная с 2012 года, 201 больному (II группа) в комплекс лечебных мероприятий была включена открытая длительная забрюшинная лимфотропная, антибактериальная квантовая

терапия путем катетеризации забрюшинного пространства, разработанная на кафедре, с целью профилактики гнойно-некротических процессов поджелудочной железы и окружающей клетчатки – панкреонекроза, проводилась энтеросорбция, кишечный лаваж, подавления секреции поджелудочный железы (5-фторурацил, октреотид), для подавления кислотности желудочного сока – блокатор протонной помпы (Лосек), коррекции нарушения микроциркуляции (реолполиглюкин с тренталом или гепарин, фраксипарин). В качестве иммуно-коррекции – Т-активин или полиоксидоний в соответсвующих дозировках, а также введение высоких доз 5% раствора аскорбиновой кислоты (2000 мг).

Результаты и обсуждение. Среди 354 больных (93,7%) неоперированных, летальных исходов не было. 24 (6,3%) больных в виду безуспешности консервативной терапии с признаками перитонита оперированы. Из 24 больных 17 больным выполнены лапоротомии, а у 7 больных выполнены лапараскопические операции. Из 17 оперированных больных лапоротомным путем умерли 3 (17,6%). Причиной летальности являлись прогрессии-рование полиорганной недостаточности, забрюшинная флегмона, сепсис, аррозивное кровотечение. Из 7 прооперированных лапороскопическим путем умер один (14,2%) от инфаркта миокарда на 3 сутки.

Выводы. Таким образом, своевременная комплексная патогенетически обоснованная забрюшинная лимфатропная медикаментозно-квантовая терапия при остром панкреатите с применением высоких доз аскорбиновой кислоты, подавлением секреции поджелудочной железы (5фторурацил, октреотид), секреции желудочно-кишечного тракта (лосек) позволяет улучшить результаты лечения путем достижения феномена «обрыва», локализации процесса и проведения его по асептическому пути, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

Литература:

1. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовеснов Д.А. и соавт. Диагностика и лечение острого панкреатита: Москва: издательский дом «Видар-М» 2013; 384.

2. Алиев С.А., Алиев Э.С., Хирургическая тактика, профилактика и лечение осложнений при повреждениях поджелудочной железы: Хирургия 2006 №8; 43-50.
3. Боровкова Н.В., Хватов В.В., Благовеснов Д.А. и соавт. Комплекс иммунологических показателей для диагностики панкреатогенного иммунного дефецита. Ж. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол. 2006; №3; 71-75.
4. Козлов Н.С., Королюк Г.М., Ярема Р.И. и соавт. Лимфогенные методы лечения воспалительных заболеваний органов брюшной полости (обзор литературы и методика применения), Международно-практическая конференция по клинической лимфологии (ЛИМФА 2019), Москва, 2019, 40-43.
5. Ярема И.В., Полсачев В.И., Мушникова Н.Ю. и соавт. Флюоресцентная визуализация лимфатических сосудов. Сборник тезисов к Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Учить, лечить познавать по-новому». Ж. Лимфа. – Москва, 2019, 39-40.
6. Шапошников В.И. Локальная гипотермия в коррекции лимфастаза при остром деструктивном панкреатите. Тезисы к VI съезду лимфологов в России «Эпоха возвращения» Ж. Лимфа – Москва 2017, 55-56.
7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкренекрозы, Медицинское информационное агентство, Москва 2008 261.

Ключевые слова: острый панкреатит; диагностика; осложнение; лечение; летальность.

СТРУКТУРНЫЕ МАРКЕРЫ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ

*Даценко Н.С., Агеева Т.А., Якимова А.В., Маринкин И.О.
Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия
datsenko.natasha@yandex.ru

Введение. Среди современных проблем здраво-охранения наиболее злободневными являются проблемы репродукции и лишнего веса, которые неразрывно связаны у пациенток с

ожирением, вынашивающих беременность [1, 2]. Механизмы развития плацентарной недостаточности, особенности структуры плаценты у беременных женщин с ожирением тяжелой степени, а также зависимость структурно-функциональных расстройств в плаценте от степени ожирения важны для ведения пациенток и прогнозирования осложнений.

Цель работы – изучить структурную организацию плацент женщин, страдающих ожирением разной степени.

Материалы и методы. Изучены клинические особенности и последы 224 женщин 32,3±0,7 лет с ожирением различной степени (ИМТ более 30, с нарушениями толерантности к глюкозе, но без диагноза «сахарный диабет»), родивших живых детей в сроке 37-41 неделя: I-я группа – ожирение 1-й степени (ИМТ 31,88±1,4 кг/м^2), II-я – ожирение 2-й степени (ИМТ 36,6±1,07 кг/м^2) и III-я – ожирение 3-й степени (ИМТ42,2±1,9 кг/м^2) ($p \leq 0,05$). Контрольную группу составили женщины 28,5±0,7 лет с нормальным ИМТ (21±1,88 кг/м^2). Критерии исключения: женщины с хрониче-ской артериальной гипертензией, сахарным диабетом, преэклампсией и иной сосудистой экстрагенитальной патологией. Образцы плаценты фиксировали в 10% растворе забуференного формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы изучали с помощью микроскопа Leica-1000. С помощью тестовой решетки при морфометрическом исследовании акцентировали внимание на следующих показателях: среднее количество и численная плотность ворсин (Nai) и капилляров ворсин (Nai), объемная плотность терминальных ворсин (Vv), симпластических почек (Vv), свободного цитотрофобласта (Vv), бессосудистых ворсин (Vv) и синцитио-капиллярных мембран (Vv) [3]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica7.0 для Windows. После проверки выборки на нормальность распределения использовали t-критерий Стьюдента. Различия между показателями в группах считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При оценке структуры соматической патологии у женщин с ожирением обращает на себя внимание статистически значимое увеличение частоты анемии легкой и средней степеней, при этом чаще анемией страдали беременные женщины с ожирением тяжелой степени (40,6 % против 3,6% в контрольной группе), реже – в I и II группах – 22,9% и 38,2%

женщин соответственно. Варикозное расширение вен нижних конечностей при III степени ожирения также встречалось наиболее часто – у 24,8% женщин, против 7,3% в группе контроля. Хроническим пиелонефритом страдали женщины всех трех групп с избыточной массой тела. При морфометрическом исследовании структурных компонентов плаценты оценивали состояние сосудистого русла терминальных ворсин, плотность симпластических узелков, формирование синцитио-капиллярных мембран. При исследовании структурной организации плацент беременных женщин с ожирением, обращает внимание статистически значимое снижение объемной плотности терминальных ворсин с увеличением степени ожирения (в I группе – в 3,7 раза, во II-й группе – в 4,8 раза, в III-й группе – в 5 раз в сравнении с показателем контрольной группы). Одновременно установлено прогресс-сирующее снижение количества и численной плотности капилляров в терминальных ворсинах плацент женщин с ожирением: в I группе – в два раза, во II группе – в 2,2 раза, в III группе – в 2,5 раза в сравнении с показателем в группе контроля. Полученный результат позволяет предполагать существование иного, чем описано ранее, возможного ведущего морфологического субстрата для развития плацентарной недостаточности в условиях ожирения – нарушение васкулогенеза. С увеличением степени ожирения нивелировались проявления адаптационных процессов в плаценте: в сравнении с группой контроля, статистически значимо снизилась объемная плотность хориальных сим-пластов в зависимости от степени ожирения – в I группе – в 1,5 раза, во II группе – в 2,2 раза, в III группе – в 2,4 раза. При наличии ожирения у беременных также уменьшилась объём-ная плотность синцитио-капиллярных мембран: существенно в сравнении с показателем в контрольной группе (в I группе – в 4 раза, во II группе – в 4,7 раза, в III группе – в 5,4 раз), и менее значимо от I степени ожирения к III-й. Напротив, с увеличением ИМТ объемная плотность склерозированных бессосудистых ворсин в сравнении с показателем в контрольной группе нарастает: в I группе – в 2,5 раза, во II группе – в 3,8 раза, в III группе – в 4,7 раза. В целом, по мере нарастания степени ожирения женщин в плаценте отмечали прогрессирующие патологические изменения, такие как фибриноидный некроз ворсин, отложение масс фибриноида с замуровыванием ворсин, склероз ворсин, уменьшение

числа синцитиальных почек, что приводит к декомпенсированной плацентарной недостаточности, формированию фибриноидных тромбов в межворсинчатом пространстве, уменьшению массы плаценты и снижению плацентарно-плодового коэффициента. Патологические изменения сочетались с компенсаторно-приспособительными процессами (полнокровие ворсин, большое количество хориальных симпластов, развитые синцитио-капиллярные мембраны).

Выводы. У женщин с ожирением выявлены структурные маркеры прогрессирующей плацентарной недостаточности, наиболее полно компенсируемые при ожирении I-й степени.

Литература:

1. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П., Трошина И.А. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии. Вопросы питания. 2017; 86(4): 6-9.
2. Wallace JG, Bellissimo CJ, Yeo E et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. Sci Rep. 2019; 9(1): 17621. doi: 10.1038/s41598-019-54098-x.
3. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность; ожирение; морфометрия.

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН НА ФОНЕ ЛИМФЕДЕМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

[1*]Демехова М.Ю., [2]Лобастов К.В., [2]Счастливцев И.В.

[1]Клиника «Медальп», Санкт-Петербург, Россия; [2]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, г. Москва, Россия

m.demekhova@gmail.com

Введение. Тромбоз глубоких вен встречается с частотой 100 случаев на 100000 населения в год. С течением жизни эта цифра увеличивается, достигая 500 случаев на 100 тысяч населения в год в возрастной группе старше 80 лет. У пациентов без выраженной

сопутствующей патологии постановка диагноза «тромбоз глубоких вен», как правило, не вызывает никакого труда. Однако, в группе пациентов с лимфедемой нижних конечностей (различного генеза) ведущий симптом тромбоза глубоких вен – отек – может быть проигнорирован или неправильно интерпретирован. В то же время, несмотря на частоту распространения как тромбоза глубоких вен, так и лимфедемы в популяции, в литературе крайне скудное внимание уделяется сочетанию этих двух нозологий.

Цель работы – разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с тромбозом глубоких вен на фоне имеющейся лимфедемы нижних конечностей.

Материалы и методы. Представлены два клинических случая пациентов, у которых на фоне текущей лимфедемы нижних конечностей впервые выявлен тромбоз глубоких вен одноименной нижней конечности:

- Женщина, 42 лет. Диагноз: Синдром Клиппеля-Треноне. Тромбоз подколенной вены слева. Посттромбо-тический синдром. ХЗВ CEAP C1,2,3,S,Ep,As,d,Po,4,14, LII, 22.09.2019. Вторичная лимфедема левой нижней конечности 3 стадии, осложненная лимфорреей;
- Мужчина, 49 лет. Диагноз: Проксимальный тромбоз правой нижней конечности на уровне наружной подвздошной, бедренной, наружной бедренной и подколенной вен от 14.10.2020 C 3,Ep, As, d, Po, 4,9,11,13,14, LII 28.10.2020. Вторичная лимфедема правой нижней конечности 2 стадии.

С целью определения адекватной тактики ведения пациентов с сочетанной патологией, проведен обзор литературы по базам данных PubMed, Google Scholar и Medscape.

Результаты. В ходе анализа литературы была обнаружена всего 1 статья, освящающая проблему тромбоза глубоких вен у пациентов с лимфедемой нижних конечностей. Не установлено различий по ведению пациентов с тромбозом глубоких вен на фоне текущей лимфедемы одноименной конечности и в здоровой популяции. В результате проведенного поиска (по данным литературы) не было выявлено дополнительных лабораторных

исследований, потенциально полезных в качестве предикторов тромбоза глубоких вен у пациентов с лимфедемой.

Выводы. Пациенты с лимфедемой имеют такие же популяционные риски по тромбозу глубоких вен, как и пациенты без лимфедемы. Консервативная терапия тромбоза глубоких вен должна быть назначена пациентам с лимфедемой по стандартным протоколам. Комплексная противоотечная терапия может быть проведена у пациентов с тромбозом глубоких вен после окончания острого периода тромбоза.

Литература:

1. Gethin G, Byrne D, Tierney S, Strapp H, Cowman S. Prevalence of lymphoedema and quality of life among patients attending a hospital-based wound management and vascular clinic. Int Wound J. 2012 Apr;9(2):120-5. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00851.x. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21910829.
2. Shrubb D, Mason W. The management of deep vein thrombosis in lymphoedema: a review. Br J Community Nurs. 2006 Jul;11(7):292-7. doi: 10.12968/bjcn.2006.11.7.21444. PMID: 16926709.

Ключевые слова: лимфедема; тромбоз глубоких вен.

СОСТАВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

[1*]Демченко Г.А., [1]Нурмаханова Б.А., [1]Абдрешов С.Н., [1]Осикбаева С.О., [2]Тулеуханов С.Т., [2]Боранбаева Г., [3]Иманкулова С.К., [1]Булекбаева Л.Э.

[1]РГП «Институт физиологии человека и животных» МОН РК, г. Алматы, Казахстан; [2]Казахский Национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан; [3]Казахский Национальный педагогический университет им. Абая, г. Алматы, Казахстан

georgiidemchenko@mail.ru

Введение. Водный гомеостаз является условием жизнедеятельности любого организма [1]. Основные сектора, в которых находится жидкость в организме клетки, внеклеточный матрикс, кровеносные и лимфатические капиляры и сосуды. Биологические жидкости любого организма имеют определенный видовой состав.

Перестройка в организме происходит во все возрастные периоды жизни от раннего онтогенеза до старости [2]. Наиболее значимыми для диагностики и научных изысканий являются кровь, лимфа, интерстциальная жидкость (ИЖ). Преставлял интерес изучить состояние водных секторов организма и их состав в разные возрастные периоды жизни от молодого организма и до старого.

Цель работы – исследовать состояние и состав биологических жидкостей в постнатальном онтогенезе.

Материалы и методы. В соответствии с целью исследования – эксперименты выполнены на 85 белых лабораторных крысах линии Wistor, разного возраста, которые находились в виварии института на стандартнам пищевом и водном режиме. Исследование одобрено локальной этической комиссией КНМУ им. Асфендиярова (пртокол №6 (83) от 29.05.2019). Определяя соотношение продолжительности жизни крыс и человека, использовали коэффициент 1,7. В работе придерживались условно выделенных возрастных групп – «молодые» (1-30 дней), зрелые (10-12 месяцев) и «старые» (22-24 месяца). Наркотизация животных осуществлялась ингаля-ционно эфиром. После наркотизации препарировали грудной лимфатической проток у диафрагмы, в который вставляли градуированную микроканюлю и через которую определяли лимфоток и собирали лимфу для исследований. В брюшную аорту, вставляли тефлоновый катетер для сбора крови. В пробах крови, лимфы определяли содержание общего белка, холесте-рин, триглицериды, общие липиды, мочевину, креатинин и билирубин. Исследовался уровень активности ферментов: аламинотрансфиразу (АлАТ), аспартатаминатрансфиразу (АсАТ), щелочную фосфотазу, амилазу в лимфе и в плазме крови, которые определялись по общим принятым методам с помощью автомотического биохимического анализатора (COBOS INTEGRA 400). Клеточный состав крови лимфы, определялся с помощью гематологического анализатора (SYSMEX KX-219 9). Электролиты в лимфе и плазме крови исследовались с помощью анализатора. AVL 9190 (ROSHE DIAGNOSTICS, AUSTRIA 2012). Определение биохимических показателей мочи проведено с помощью анализатора (high technology USA 2013). Определяли число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу – в сухих масках крови и лимфы,

окрашенных по методу С.П. Романовского с использованием светового микроскопа (Leica – DM-1000). Определялся объём плазмы крови по гематокриту. Обьем внеклеточной жидкости определялся путем пропускания тока низкой и высокой чистоты с последующим измерением импеданса [3], с использованием реографа (РЕО-МИЦАР). Состав ИЖ был изучен после получения ее фитильковым методом. Изучена иммунограмма в плазме крови и лимфе [4]. Определяли субпопуляцию состава лимфоцитов с помощью проточной цитометрии с применением моноклональных антител Сд-3, Сд-4, Сд-8, Сд-16, Сд-19 с определением иммунорегуляторного индекса на проточном цитометре (FAX CALIBUS). Иммуноглобулины с помощью иммуноферментного метода с применением коммерческих Т-систем (Bektor Best). Артериальное давление, ЧСС у животных регистрировалось через датчики хирургического монитора (DREGOR). Результаты опытов обработаны методом вариационной статистики на ЭВМ с использованием Т-критерия стюдента. Результаты считались достоверным при Р 0.05.

Результаты и обсуждение. Лимфоток у молодых крыс составлял 5,5±0,7 мкл/мин, у зрелых крыс – 3,1±0,2 мкл/мин, а у старых животных – 1,6±0,16 мкл/мин на 100 г массы тела (Р 0.05). Свертываемость крови: у молодых крыс – 3,59±0,4 мин, у зрелых – 3,48±0,4 мин, а у старых – 2,88±0,5 мин. В лимфе у молодых животных свертываемость – 3,90±0,5 мин, у зрелых животных – 3,68±0,4 мин, у старых – 2,95±0,6 мин. Вязкость крови 5,5±0,5Р – у молодых, у зрелых – 5,3±0,4Р, у старых животных – 4,5±0,5Р. В лимфе у молодых – 4,4±0,5Р, зрелых – 4,1±0,6Р и старых – 3,6±0,5Р. Обьем плазмы по гематакриту у молодых крыс – 48,0±4,2, у зрелых – 45,0±3,2% и у старых – 44,3±3,6%. ЧСС у молодых животных – 496±15, у зрелых – 481±11, а у старых – 449±14 сокращений в минуту. Артериальное давление у старых животных – 108±6, 103±7 – у зрелых животных, а у молодых животных – 94±11 мм рт. ст. Диурез у молодых животных составлял 0,0019±0,0001 мл/мин, у зрелых животных – 0,0015±0,0001 мл/мин, а у старых животных – 0,00099±0,00002 мл/минна 100 г массы тела (Р 0.05). Снижение составляло от молодых к зрелым 26% и от молодых к старым – 39%. Замечено повышение холестерина и триглицеридов и общих липидов в крови и лимфе особенно у старых

крыс (холестерин – 15%; 45%; триглицериды – 41%; 16%; общие липиды – 18%; 33% соответственно). Глюкоза несколько снижалась у зрелых крыс на 26% в крови и на 7% в лимфе, а у старых на 40% и 16% соответственно (табл.1). Другие биохимические параметры крови и лимфы у молодых, зрелых и старых животных: коллебались в физиологических величинах. Эритроциты снизились у старых животных на 6,8% по сравнению со зрелыми животными. Наблюдалось тенденция к увеличению гемоглобина с возрастом: в зрелом он повысился на 7%, а к старости – на 13,6%. Тромбоциты в крови с возрастом увеличивались в зрелом на 5%, а к старым – на 12%. Электролитный состав биологических жидкостей показал стабильную концентрацию Na и снижение Ca, и некоторые снижение K как в крови, так и лимфе и Na в моче к старости. При анализе результатов клеточного состава лимфы и крови мы обнаружили повышение лейкоцитов в крови на 50% и в лимфе на 11%, к зрелым крысам, а у старых наблюдалось снижение лейкоцитов в крови на 35% и в лимфе на 16% по сравнению с зрелыми животными. Получили увеличение количество нейтрофилов в крови и лимфе (палочкоядерных и сегментно-ядерных) и моноцитов, а лимфоциты снизились в крови и лимфе у старых крыс. У старых животных снизились в крови на 52%, а в лимфе на 15%. При анализе иммунологического состава крови и лимфы обращяет внимание, увеличение количество IgG иммуноглобулинов, как в крови, так и в лимфе, а остальные иммуно-глобулины снижались. Снизилось количество субполпуляций лимфоцитов у старых животных в крови (особенно Сд – 16 NK; Сд – 20 В-лимф) и снижение выявили также в лимфе. Получена интерстициальная жидкость (ИЖ) с помощью фитилькового метода. Её состав у молодых животных (в ммоль/л): Na – 135±5; K – 4±0,2; Ca – 1,1±0,1; Mg – 0,6±0,02; креатинин – 0,1; глюкоза – 4,9±0,2; мочевина – 4±0,1 ммоль/л; белок – 0,9±0,1г/л. У зрелых животных: Na – 139; K – 4,3±0,4; Ca – 0,9±0,07; Mg – 0,5±0,02; глюкоза – 4,5±0,1; мочевина – 4,2±0,3 ммоль/л; белок – 1,1±0,2г/л. У старых животных: Na – 130±4; K – 4,1±0,5; Ca – 0,7±0,08; Mg – 0,4±0,02; глюкоза – 4,1±0,2; мочевина – 4,4±0,4 ммоль/л; белок – 1,1±0,2г/л. Как видим, колебания были со стороны Ca, K, Mg и глюкозы в сторону снижения к старости.

Таблица 1. Биохимические показатели плазмы крови и лимфы у молодых, зрелых и старых животных

Показатели	Плазма крови			Лимфа		
	молодые животные	зрелые животные	старые животные	молодые животные	зрелые животные	старые животные
Мочевина, ммоль/л	4,7 ±0,8	4,9± 0,7	5,33±0,7	6,2 ±2	3,9± 0,2	5,59±0,7
Билирубин, кмоль/л	3,32±0,94	3,47 ±0,91	1,72±0,75*	0,7 ±0,02	0,5±0,04	0,6±0,03
Креатинин, Мкмоль/л	43,82±3,08	42,8 ±3,2	50,33±4,1	39,1±3,6	42,4±3,8	44,33±2,7
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,15	3,65 ±0,18*	2,8±0,21*	4,62± 0,19	4,35±0,17*	3,9±0,19*
Общий белок, г/л	68,2±0,43	69,5± 0,6	67,8±0,7	4,4± 2	39,3 ±0,4	39,6±0,5
α-амилаза, ед/л	480±45	485 ±52	669,4±62	550 ±50	570±55	382,4±49
АлАТ, мккат	0,13±0,03	0,14 ±0,04	250,95±22	140±10,23	150 ±10,8	151,9±9,9
АсАТ, мккат	0,18±0,5	0,20± 0,2	167,6±11	140±9,0	160 ±11,5	204,2±13,5
Холестерин общий моль/л	1,65± 0,03	1,8± 0,04	1,9±0,03	1,24 ±0,05	1,3± 0,04	1,8±0,06*
Триглицериды, моль/л	0,85± 0,04	0,95± 0,03	1,2±0,1	0,68± 0,03	0,7 ±0,05	0,79±0,07*
Общие липиды, г/л	1,5± 0,04	1,65± 0,05	1,78±0,04	1,2 ±0,04	1,3 ±0,05	1,8±0,08*
Щелочная фосфатаза, Е/л	342 ±14	336 ±12	387±14	410 ±15	480 ±17*	496±18*
Примечания: достоверно по сравнению с контролем, -р<0,5*, -р<0,01**						

Таблица 2. Иммунологический состав крови и лимфы
у молодых, зрелых и старых животных

Показатели	Кровь			Лимфа		
	молодые животные	зрелые животные	старые животные	молодые животные	зрелые животные	старые животные
Лейкоциты:1х10^9	3,97±0,2	5,4±0,3*	3,45±0,4*	8,5±0,4	9,5±0,6	7,1±0,6*
Нейтрофилы п/я	-	2,8±0,08**	2,6±0,09**			
с/я	12±1,1	39±1,4**	58,3±2,8*	2±0,3	12±1,2*	9±0,9*
Моноциты	5,5±0,5	4,3±0,4	11,3±0,5*	1±0,07	2±0,05	4±0,09*
Эозонофилы	-	1±0,02	1,3±0,03*			
Лимфоциты %	82±4	54±3**	42,75±5**	84,2±2,2	92,0±1,8*	73,3±2,8
абс.	3,45±0,4	2,4±0,2*	1,6±0,4*	78,4±0,5	90,5±0,4*	72,5±0,6
Иммуноглобулины						
IgM	0,37±0,04	0,45±0,06	0,37±0,05	0,35±0,03	0,4±0,04	0,31±0,05
IgG	0,62±0,03	1,8±0,07**	2,47±0,09**	0,55±0,08	0,88±0,06*	0,79±0,06
IgA	0,29±0,03	0,29±0,02	0,275±0,02	0,31±0,02	0,35±0,04	0,35±0,06
IgE	21,9±0,04	18,7±0,04	20,95±0,1	19,5±1,1	22±0,9	21±0,8
Субпопуляции лимфоцитов						
Сд -3 Т-лимф.	49±2	35±3*	58± 4	47± 5	49 ±4	43±4
Сд -4 Т-хелп.	27±3	32 ±2	21,7±3	28 ±2,2	29± 2	26±3
Сд -8 Т-супр/цит.	24±1	9±0,7*	24 ±1,5	21 ±1,7	23± 5	19±4
Сд -16 NK	12±0,5	18± 0,8*	7±0,9*	14 ±0,9	12± 1,1	11±1,2
Сд -20 В-лимф.	10±0,6	4,25±0,8*	14,5± 0,6*	12± 1,1	15± 1,2*	12±1,4
Сд-4/Сд-8(индекс)	1,1	1,3	2,41*	1,34	1,26	1,37
Примечания: достоверно по сравнению с контролем, -р<0,5*, -р<0,01**						

По изменям кривых омического сопротивления группы молодых и группы зрелых и старых животных определяли количество ИЖ у этих групп (группа молодых крыс 33±3%; группа зрелых крыс 29,5±3,3% массы тела, у группы старых 26,4±3,4% массы тела). Наблюдалось снижение ИЖ к зрелым на 11% и к старым – на 20%, плазма – на 6,25% и на 8,4% соответственно. Лимфоток снижался к зрелому возрасту на 40% и к старости на 64%, диурез на 21,1% и 47,9% соотвественно. Называются разные величины оптимального содержания воды в тканях организма в зависимости от возраста. Но болшенство ученых сходится в том, что с возрастом гадратация в

тканях организма уменьшается и особенно, если сравнивать с детским возрастом [5]. Лимфатические сосуды и узлы у млекопитающих в первые недели жизни не способны с достаточной скоростью транспортировать лимфу в венозную русло. Экзогенные и эндогенные воздействия вызывают только расслабление самих лимфатических сосудов и узлов. Морфофункциональная картина лимфатических сосудов и узлов на каждом этапе постнатального развития животных находит отражение в сдвигах лифотка в ответ на нейрогенные воздействия [6]. Обнаружено поэтапное становление движение лимфы из тканой в венозное русло. В первые недели после рождения животных на процессы образования лимфы и движения действуют в основном экстровазальные силы и экстро-лимфатические факторы. Формирование иннервации и структурых элементов в лимфатических сосудах и узлах, становление собственных механизмов движения лимфы начинается у животных в раннем постнатальном онтогенезе, когда ведущее значение в транспорте лимфы преобретает сформировавшиеся собственная сократительная активность гладкомышечных клеток в лимфатических сосудах и узлах [7, 8]. Объем внеклеточной воды у новорожденных и молодых млекопитающих постепенно снижается по мере усиления маторной активности гладкомышечных клеток в лимфатических узлах и сосудах и увеличение выделительной функции почек. Иммунная система крови притерпевает синхронные изменения с лимфатической системой. Эти изменения происходили как в крови и лимфе, так и в структуре лимфатических узлов. У старых животных наблюдаются структурные изменения, связанные с тканевой гипоксией, сдвигом про- и антиоксидантного равновесия в кислую сторону, появлению свободных радикалов, меняется перекисное окисление липидов. Возникают фиброз, атрофия, которые приводят к деформации лимфатических капилляров [9]. В стенках сосудов и лимфатических узлах развиваются явления склероза, что изменяет их гладкую мускулатуру [10]. Изменение происходит и в сипматической иннервации сосудов и узлов. Таким образом, комплекс изменений в тканях организма, в биологических жидкостях организма и, в первую очередь, во внеклеточном матриксе сердечно-сосудистой системы снижает гомеостатические

возможности организма и открывают путь к развитию болезней старости, которые нельзя оставлять без внимания и необходимо корректировать.

Выводы. Получено снижение объема интерстициальной жидкости, плазмы крови лимфотока от молодого организма к старому. В лимфе, плазме крови наблюдалось ускорение показателей свертываемости, увеличение вязкости, что способствовало снижению текучести этих жидкости, и вместе с повышенным содержанием липидов в крови и лимфе к старости создают условие для атеросклеротического процесса. Снижаются показатели лейкоцитов и количество всех субпопуляций лимфоцитов и показатели иммуноглобулинов. При старении наблюдается активация клеточного иммунитета с преобладанием клеток неспецифической защиты и их незрелых форм и процессы гиперчувствительности замедленного типа, а также снижение иммунореактивности и уровня адаптации организма.

Литература:

1. Levin YuM. Breakthrough in endoecological medicine. A new level of medical thinking and effective therapy / YuM. Levin. M.:Scherbinsk Printing House OJSC. 2006. P.200.
2. Коненков В.И. Интегральные функции лимфатической системы. «Лимфология» Н. 2012. С.22-25.
3. Фамин А.М., Капитанов Е.Н., Чемерис А.Н. Измерение электрической проводимости или сопротивление части тела // НИКН им.М.Д.Владимирского, Москва. 2006.
4. Ortolani R, Bellavite P, Kaiola F et al. A comparative method for processing 1. Immunological parameters: developing an «Immunogram» // Blood Transfus. 2010. №8(2) P.118-25.
5. Бородин Ю.И. Лимфа как балансир между кровью и тканевой жидкостью // Матер. XI Международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии». – Новосибирск. – 2013. - С.6-8.
6. Булекбаева Л.Э. Сравнительная физиология лимфатической системы. Алма-Ата: Наука, 1985. - 164с.
7. Demchenko GA, Ahmetbaeva NA. Adrenergic innervation of lymph nodes from different regions of the body in young and mature

animals // Reports of the National Academy of Sciences of Kazakhstan. 2018. №6. С.40-43.
8. Demchenko GA, Abdreshov SN, Nurmakhanova BA. Contractile activity of lymph nodes in young, mature and old rats // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. №2. P.140-144.
9. Бородин Ю. И. лимфатическая система и старение. Лимфология. Н., 2012, с.486-490
10. Gorchakova O, Kolosova N, Gorchakov V et. al. Premature Aging and Sructural Organization of the mesenteric Lymph Node. Archiveeuromedica 2019, V.9, №3, p.22-24.

Ключевые слова: лимфа; кровь; диурез; интерстициональная жидкость; лимфатическая система; старость.

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА У САМОК КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

*Дергачева Т.И., Шурлыгина А.В., Климонтов В.В., Старкова Е.В.
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
Dr-tanja@yandex.ru

Введение. Воспалительные заболевания внутренних органов малого таза оказывают большое влияние на здоровье женщины, развитию бесплодия, невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования плода, нарушения менструальной функции, возникновению опухолей. Нарушение крово- и лимфообращения в эндометрии и миометрии приводят к нарушению имплантации, гипоксии плода, внутриутробной гибели плода (Дергачева Т.И. с соавт., 2014). Условия, в которых реализуется воспаление, определяются снижением микроциркуляции в малом тазу (Charles G., 1995). Эти нарушения находятся в прямой зависимости от длительности и стадии воспалительного процесса (Занько С.Н., 1997).

Цель исследования – изучить структурно-функциональные изменения кровеносных и лимфатических сосудов стенок матки и широкой связки матки при хроническом воспалении внутренних половых органов у самок-крыс.

Методы исследования. Эксперименты проведены на крысах-самках породы Вистар в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» с соблюдением принципов Хельсинской декларации ВМА (2000). В работе использовано 10 крыс-самок Wistar массой 260-300 г., которые содержались на стандартной лабораторной диете и имели свободный доступ к воде. Животные были разделены на группы: 1) интактный контроль; 2) экспериментальное хроническое воспаление гениталий (21-е сутки после индуцированного воспаления). Воспаление вызывали введением под слизистую оболочку влагалища суточной культуры Staphylococcus aureus (штамм 24943) в дозе 3 млн. микробных тел по стандарту мутности (Дергачева Т.И. с соавт., 2017). Для гистологического исследования забирали матку, фиксировали в 10% нейтральном формалине, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для оценки параметров микроциркуляции забирали широкую связку матки, размещали ее на предметном стекле, после высушивания связку окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовались под световым микроскопом «Axioplan» (Karl Zeiss), соединенным с цифровой камерой при увеличениях ок. 10, об. 5. Цифровые изображения препаратов обрабатывали с помощью программы Image-Pro Plus 4.1. Диаметр сосудов, измеряли в микронах. С помощью встроенной сетки в пленочных препаратах подсчитывали количество кровеносных и лимфатических сосудов, на поле зрения. Количество скоплений лимфоидных клеток (микролимфонодулей) и структур, напоминающих «тканевые лимфатические узлы» в ткани широкой связки матки подсчитывали под световым микроскопом при увеличении ок. 10, об. 40 в каждом поле зрения во всем препарате. Результаты выражали в среднем количестве клеток и образований на 1 поле зрения. Толщину миометрия, эндометрия, диаметр кровеносных и лимфатических сосудов, измеряли в микронах. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы «Statistica 6.0». С помощью методов описательной статистики проводили определение среднего арифметического (M) и стандартной ошибки (SE). Сравнение результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента, так как было предварительно

установлено, что распределение полученных данных не отличается от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова). Различия считались достоверными при уровне значимости 95%.

Результаты исследования. Хроническое воспаление матки, индуцированное инфекционными агентами, сопровождается выраженной перестройкой соотношения ее основных структур, связанной со значительным увеличением эндометрия за счет увеличения количества желез, которые располагаются группами (скоплениями) и переполнены содержимым, наблюдаются деструктивные процессы в эпителии маточных желез, в строме – интенсивная лимфоцитарная инфильтрация, нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы на фоне незначительного снижения толщины миометрия. Соотношение поперечных размеров эндометрий / миометрий возрастает с величины 0,95 до величины 1,62. Состояние миометрия при хроническом воспалении характеризуется возрастанием диаметра артериальных и венозных кровеносных сосудов, наряду со снижением диаметра капилляров и сосудов лимфатического русла. В просвете сосудов сладжи эритроцитов, скопления лейкоцитов, фибрин. Состояние миометрия при хроническом воспалении характеризуется возрастанием диаметра артериальных и венозных кровеносных сосудов, наряду со снижением диаметра капилляров и сосудов лимфатического русла. В просвете сосудов сладжи эритроцитов, скопления лейкоцитов, фибрин. Диаметр лимфатических сосудов и капилляров миометрия при хроническом воспалении уменьшается. Состояние эндометрия при хроническом воспалении характеризуется увеличением количества сосудов, гиперемией гемокапилляров, возрастанием диаметра артериальных и венозных кровеносных сосудов, однако лимфатическая система этой структуры реагирует увеличением диаметров сосудистого и капиллярного русла, что может свидетельствовать и наличии лимфостаза. При хроническом воспалении в широкой связке матки увеличивается диаметр вен, капилляров и лимфатических сосудов. Количество лимфатических сосудов при хроническом воспалении не отличается от интактного контроля. Диаметр артерий и вен увеличивается при воспалении. При хроническом воспалении появляются единичные лимфоидные

узелки, но при этом уменьшается количество микролимфонодулей. Вероятно, неоформленные микролифонодули при воспалении преобразуются в более структурированные лимфоидные узелки, что может свидетельствовать о стимуляции лимфоидной ткани бактериальным антигеном.

Выводы. Таким образом, хроническое воспаление матки приводит к морфологическим и гематоциркуляторным изменениям как в эндометрии, так и в миометрии, а также в широкой связке матки, что необходимо учитывать в терапии. При лечении хронических воспалительных заболеваний матки и придатков в дополнение к антибактериальной терапии необходимо использовать методы лечения, способствующие нормализации крово- и лимфообращения в малом тазу.

Литература:

1. Дергачева Т.И., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Лимфатический регион матки при беременности после перенесенного воспаления внутренних половых органов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 157(6):782-785.
2. Дергачева Т.И., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Грицык О.Б., Тендитник М.В., Повещенко О.В., Коненков В.И. Влияние костномозговых мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и продуктов их секреции на клеточный состав тимуса и селезенки самок крыс ВИСТАР при экспериментальном хроническом воспалении внутренних половых органов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017; 164(7):89-94.
3. Занько С.Н. Состояние гемодинамики органов малого таза у больных с хроническими сальпингоофоритами. Сб. научных трудов. Витебск. 1997: 83-185.
4. Charles G. Congestive pelvic syndromes. *Rev. Franc. Gynec. Obstet.* 1995; 90(2):84-90.

Ключевые слова: воспаление; кровеносные сосуды; лимфатические сосуды; эндометрий; миометрий; широкая связка матки.

COVID-19: ЧТО МОЖЕТ СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЛИМФОЛОГИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ?

*Джумабаев Э.С., Джумабаева С.Э.
Андижанский государственный медицинский институт,
г. Андижан, Узбекистан
erkin_dzhumabaev@mail.ru

Актуальность проблемы. Согласно последним данным лучевой диагностики и секционных исследований стало известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции COVID-19, является пневмонит или интерстициопатия. Схема патоморфологических изменений в легких представляется следующей: интерстициальное воспаление, отек → интерстициальный фиброз (НСИП) • Фибрин → организация → интерстициальный фиброз (ОИП) • Метаплазия альвеолярного эпителия [2-4]. При этом традиционные методы противо-воспалительной и антибактериальной терапии часто оказываются не эффективными, в связи с выраженным отеком и невозможностью создания терапевтических концентраций препаратов в легких и лимфатической системе пораженных органов средостения, что приводит к тяжелому течению патологии, сопровождающейся высокой летальностью [1].

Цель работы – изучение фармакокинетики гентамицина при претрахеальной лимфотропной антибиотикотерапии и региональной стимуляции лимфатического дренажа интерстициального пространства легких.

Материал и методы. Экспериментальные исследования складывались из трех этапов. Первый этап состоял из однократного введения 50 беспородным белым крысам гентамицина, в дозе 30 мг/кг, одним из изучаемых способов: лимфотропно претрахеально, с использованием в качестве стимулятора лимфодренажа – лидазы и внутримышечно, с последующей торакотомией, предпринятой для изъятия органов грудной полости, паратрахеальных лимфатических узлов и пункцией бедренной вены, для забора крови. Второй этап заключался в динамическом определении концентрации гентамицина в крови и изъятых тканях. Третий этап - на 10 беспородных крысах,

радионуклидным методом Kety, с использованием Альбумин I-131, изучена скорость лимфатического дренажа легких, при претрахеальном введении не концентрированного раствора лидазы.

Результаты и обсуждение. Анализ динамики концентрации гентамицина при претрахеальном лимфотропном введении показал, что максимальная концентрация в крови и тканях органов дыхания отмечается через 1 час, как и при внутримышечном введения. В сыворотке крови концентрация составила через 1 час 40,9±0,49 мкг/мл, а через 3 часа – 25.9±0,49 мкг/мл. Через 5 часов концентрация превышала таковую при внутримышечном введении в 7 раз, составляя 2,9±0,1 мкг\мл (P<0,001). Площадь концентрации под кривой – 15,2 см^2. В тканях паратрахеальных лимфоузлов, во все сроки исследования, концентрация антибиотика значительно превосходила таковую, наблюдаемую при внутримышечном введении . Максимальная концентрация гентамицина через час была равна 90,5±12,4 мкг/мг, (35,5±1,2 мкг/мг – при в/м), через 3 часа – 56,3±8,4мкг/мг, (26,8±0,2 мкг/мг), в дальнейшем в течение суток концентрация снижается равномерно. Через 24 часа, сохранялся субтерапевтический уровень – 3,6±0,19 мкг/мг, (1,4±0,12 мкг/мг) (P<0,005). Общая площадь концентрации под кривой при претрахеальном лимфотропном введении – 41см^2, площадь концентрации под кривой при внутримышечном введении – 28,7 см^2. В тканях трахеи и бронхов максимальная концентрация гентамицина через 1 час равна 80,3±10,5 мкг/мг, через 3 часа – 72,4±9,3 мкг/мг. Через 5 и 8 часов удерживаются высокие терапевтические концентрации, через 24 часа содержание антибиотика сохраняется на субтерапевтическом уровне и равно 4,9±0,3 мкг/мг (3,7±0,2 мкг/мг при в/м введении). Площадь концентрации под кривой – 47,0 см^2 (при в/м введении – 24 см^2). В легких, при претрахеальном лимфотропном введении, содержание гентамицина составило через 1 час 102,4±13,3 мкг/мг, снижаясь через 3 часа до 63,3±2,3 мкг/мг. В течение суток его концентрация снижается плавно, через 24 часа она была равна 9,8±0,44 мкг/мг и превышала таковую в 2 раза по сравнению с внутримышечным введением. Площадь концентрации под кривой – 50,9 см^2 (при в/м введении – 21 см^2) (P<0,005). В плевральной ткани содержание антибиотика через 1 час – 38,6±3,2 мкг/мг (23,9±0,49 мкг/мг при в/м), через 3 часа – 18,9±0,97 мкг/мг, (6,2±0,49 мкг/мг), а в

остальные сроки наблюдения концентрации гентамицина при обоих способах введения составили примерно одинаковые величины. Введение лидазы в претрахеальное клетчаточное пространство, как показали наши радионуклидные исследования, увеличивают лимфатический дренаж интерстициального пространства легких на 120-180% (P<0,05). Первые клинические испытания на добровольцах метода претрахеальной лимфотропной антибиотикотерапии с региональной лимфостимуляцией оказались весьма обнадеживающими.

Выводы. Анализ данных фармакокинетики и радионуклидного изучения лимфотока показал, что метод лимфотропного претрахеального введения антибиотиков и региональной лимфостимуляции может иметь преимущества перед традиционными способами введения препаратов в лечении пневмонита (интерстициопатии) при COVID-19 за счет более высокого и пролонгированного содержания последних в тканях и лимфатическом русле бронхолегочной системы – месте наибольшего скопления и распространения инфекции, а также стимуляции лимфатического дренажа легких.

Литература:

1. Зайцев А.А. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации, М.,2020:54.
2. Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В. и др. Архив патологии. 2020;82(4): 32-40.
3. Diao B, Wang C, Tan Y et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Frontiers in Immunology. 2020;11 doi: 10.3389/fimmu.2020.00827. - DOI - PMC - PubMed.
4. Qian Z, Travanty EA, Oko L, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. Am J Respir Cell Mol Biol 2020; 48: 742–748. doi:10.1165/rcmb.2020- 0339OC.

Ключевые слова: COVID-19; фармакокинетика антибиотиков; претрахеальная лимфотропная антибиотикотерапия; региональной стимуляции лимфатического дренажа легких.

ИТОГИ ПОЛУВЕКОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛИМФОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА В ЧЕТЫРЕХСОТЛЕТНЕЙ ИСТОРИИ ЛИМФОЛОГИИ

*Джумабаев Э.С., Саидходжаева Д.Г., Хакимов В.А., Джумабаева С.Э.
Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан
erkin_dzhumabaev@mail.ru

Введение. История изучения лимфатической системы и формирование современного взгляда на ее клиническую анатомию, физиологию и прикладное значение чрезвычайно захватывающая и занимающая длительный промежуток времени, что обусловлено научно-техническим прогрессом и возможностями ученых и исследователей разных эпох и стран. Первое описание лимфатической системы принадлежит итальянскому профессору анатомии и хирургии Каспару Азелли, обнаружившему 400 лет назад, в 1622 году, у собак скопление лимфатических узлов в корне брыжейки тонкой кишки. Это явилось отправной точкой зарождения науки о лимфатической системе [1-10]. Для лимфологов Узбекистана 2019-2020 годы были юбилейными. 50 лет назад, в 1969 году была организована кафедра хирургических болезней педиатрического факультета (в настоящее время кафедра госпитальной и факультетской хирургии) Андижанского государственного медицинского института. Возглавил кафедру ученик известного ученого-лимфолога член-корр. АМН СССР Б.В. Огнева д.м.н. С.У. Джумабаев. В этом же году при кафедре была организована научно-исследовательская лаборатория лимфологии, которая в последующем, благодаря научным достижениям, переросла в Республиканский научный Центр клинической лимфологии МЗ Узбекистана. С.У. Джумабаеву удалось сформировать коллектив единомышленников, активно разрабатывающих изучение лимфатической системы организма в норме и в патологии, а также способы коррекции патологических состояний методами лимфатической терапии на протяжении последних 50 лет.

Цель работы – оценить вклад ученых Узбекистана в развитии лимфологии.

Материалы и методы. Первое упоминание о лимфатической системе, на территории настоящего Узбекистана, принадлежит перу Авиценны (1025), который в своем труде «Канон врачебной науки», описал флегму – тканевую влагу (лимфу). В новейшей же истории можно выделить 3 периода изучения лимфатической системы в Узбекистане.

Результаты и обсуждение. Первый период – анатомический – охватывает 60-80 годы прошлого столетия. Большая часть исследований была проведена в лаборатории лимфологии, при кафедре хирургических болезней Андижанского мединститута. Используя световую микроскопию и наливку лимфатических сосудов и узлов, изучена лимфатическая система различных органов и систем при острой и хронической сердечно-сосудистой и лимфатической недостаточности, портальной гипертензии, механической желтухе, порто-кавальном шунтировании, билио-дигестивных анастомозах, резекции желудка, ваготомии и других патологических состояниях. Было показано, что лимфатическая система претерпевает значительные изменения при типологических патологических состояниях, и не редко, эти изменения играют решающую роль в исходе заболеваний (С.У. Джумабаев, Т.С. Вахидов, Г.Х. Таджиматов, А.И. Ибрагимов, И.Э. Михайлевич, Ф.Г. Назыров, П.М. Хамидов, Н.А. Далимов, К.С., Чартаков, Я.М. Расулов, А.М. Мехманов И.М. Айдаров, А.Ш. Шерматов, Г. Тешабаев, Д.Г. Саидходжаева, А.Т. Нуритдинов, М.А. Раззаков и др.). Второй период – функциональной морфологии – охватывает 80-90 годы XX века и связан с деятельностью организованного Республиканского научного центра клинической лимфологии МЗ РУз. Исследования проводились на уровне электронной микроскопии, радионуклидных методов изучения крово-лимфообращения, исследования иммуноморфологии, лимфосцинтиграфии и фармакокинетики при различных патологических состояниях и способах лимфатической терапии. Расширены познания важнейших функций лимфатической системы, таких как дренажная, иммунологическая, гемопоэтическая, пищеварительная и другие. Показана возможность управления лимфатической системой посредством эндолимфатической и лимфотропной антибиотико-терапии, лимфостимуляции, лимфатической иммуномодуляции и

хирургии лимфатической системы (С.У. Джумабаев, Г.Ф. Коротько, Э.С. Джумабаев, И.Р. Файзиев, В.А. Хакимов, Д.Г. Саидходжаева, И.М. Байбеков, М.М. Мадазимов, Ю.С. Эгамов, А.К. Мирзаев, Ш.Я. Асранов, Б.Ю. Маматов, К.К. Касымов, З. Хакимова, К.З. Салахиддинов, Д.У. Джумабаев, В.А. Хорошаева, В.М. Ворожейкин и др.). Третий период – клинический (2000-е годы) – характеризуется широким внедрением методов лимфатической терапии в виде протоколов и опций в клиническую практику. На сегодняшний день разработано более 35 лечебных методик, которые с успехом используются в хирургии, и терапии, гинекологии, офтальмологии, оториноларингологии, онкологии, травматологии, нейрохирургии дермато-венерологии, фтизиатрии, неврологии, инфекционных болезнях и др. (Д.Г. Саидходжаева, М.М. Мадазимов, Э.С. Джумабаев, В.А. Хакимов, Г. Тешабоева, А.Ш. Ашурметов, А.К. Шодманов, К.З. Салахиддинова, Ш.Я. Асранова, Б.Ю. Маматов, К.К. Мирзаева, И.Р. Пахмурин, Т.Б. Джурабаева, М.А. Махмуджанов, Ш.А. Дадаев, И.А. Ахмедов, Л.Г. Нугманова, Б.А. Ахунджанов, А.С. Саидханов, Р.Ю. Омирова, У.К. Юлдашев, Б.С. Рахимова, Ш. Уракова и др.). С позиций оптимизации расхода материальных средств, уменьшения риска развития внутрибольничной инфекции, минимизации негативного воздействия лекарственного средства на организм, особого внимания заслуживают следующие характеристики лимфатической терапии в сравнении с традиционными методами лечения: сокращение расхода лекарственных средств в 1,5-2 раза, уменьшение количества иньекций в 2-3 раза, сокращение сроков лечения на 10-25% и расходов на стационарное лечение на 25-40%. Сегодня Узбекистан имеет свою школу клинической лимфологии, характеризующуюся разработкой самостоятельного, признанного в кругу специалистов научного направления, внедренного в практическое здравоохранение, разработана первая в мировой практике классификация лимфатической терапии. По результатам научных исследований в области лимфологии защищены 11 докторских и 30 кандидатских диссертаций, продолжается работа над 6 докторскими и 10 кандидатскими диссертациями. Опубликовано более 1450 научных работ, 12 монографий, в том числе первое руководство по региональной лимфатической терапии на английском языке «Regional lymphatic

therahy» (Manchester, 1988), первый справочник по клинической лимфологии (1999), получены патенты на 14 изобретений. С 1989 года проводится подготовка кадров в области клинической лимфологии, методам лимфатической терапииобучены более 1800 врачей и 250 медицинских сестер из областей республики, стран СНГ. С 1992-2014 годы издавался специализированный научно-практический журнал «Лимфология». Лимфологами Узбекистана организованно и проведено ряд международных научно-практических конференций. В их числе 2-й Всесоюзный съезд лимфологов СССР (Андижан, 1986), Выездная международная научная сессия, посвященная 80-летию основоположника клинической лимфологии Узбекистана С.У. Джумабаеву (Андижан, 2009), Международная научная сессия «Актуальные вопросы лимфологии», (Андижан, 2020).

Выводы. В 2012 году научно-практическая деятельность Республиканского научного центра клинической лимфологии министерства здравоохранения РУз. высоко оценена международным фондом «International Arch of Europe for Quality and Technology» и выдвинута на присуждение «Золотого знака за качество и превосходство».

Литература:

1. Байтингер В.Ф.,. Дудников А.В., Курочкина О.С. История изучения лимфатической системы. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии, 2017; 3:49-53.
2. Карандин В.И., Рожков А.Г., Царев М.И., Нагаев Р.М., Тихонов П.А. Канюлирование грудного протока и течение токсемии при перитоните. Общая реаниматология, 2009; 6: 49-53.
3. Ambrose CT. Immunology’s fitst priority dispute – an account of the 17th century Rudbeck-Bartholin feud .Cell Immunol., 2006; 242:1-8.
4. Di Matteo B, Tarabella V, Filardo G et. al. Art in science: Giovanni Paolo Mascagni and the at rog anatomy. Clin. Orthop. Relat. Res., 2015; 473:783-788.
5. IJpma FF, van Gulik TM. «Anatomy lesson of Frederik Ruysch» of 1670: a tribute to Ruysch’sconttibutions to lymphatic anatomy. World J. Surg., 2013; 37:1996-2001.
6. Lindroth S Harvey. Descartes and young Olaus Rudbeck. J. Hist. Med. Allied, 1957; 12: 209- 219.

7. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M et al. The lymphatic system: a histotical perspective // Clin. Anat., 2011; 24: 807–816.
8. Mazana Casanova J. Entre losvasosquiliferos de Aselli y el cultivo de organos de Carrel: la linfacontienelinfocitos. Immunologia, 1992; 11: 72-82.
9. Natale G, Bocci G, Ribatti D. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. J. Anatomy, 2017; 44: 1-13.
10. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of the lymphatic system in the seventeenth century. Part II: the discovery of Chyle vessels. Acta Chir. Belg., 2016;116:329-335.

Ключевые слова: история изучения лимфатической системы; вклад ученых Узбекистана в развитие лимфологии.

ЛИМФОГЕННАЯ ГИСТОРЕАНИМАЦИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛИМФОЛОГИИ XXI ВЕКА В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Джумабаев Э.С.
Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан
erkin_dzhumabaev@mail.ru

Введение. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выполняют 234 млн. обширных оперативных вмешательств, серьезные осложнения развиваются в 3-16% случаев, показатели стойкой нетрудоспособности или смертности составляют 0,4-0,8%, а в развивающихся странах – 5-10% [4]. Не принесла ожидаемых результатов и, так называемая Fast Trask Surgery, направленная на уменьшение осложнений и быструю реабилитацию пациентов за счет использования современных малоинвазивных технологий и прогрессивной реанимации [6, 9]. Наряду с этим, в специальной литературе отсутствует систематизированная форма выявления и учета послеоперационных осложнений как, впрочем, и упорядоченная общепринятая классификация хирургических осложнений, в системе здравоохранения, что не позволяет своевременно выявлять и корригировать осложнения, возникающие на ультраструктурном уровне в раннем послеоперационном периоде.

Существующие классификации послеоперационных осложнений в специальностях «кардиохирургия» [1], «легочная хирургия» [2], при абдоминальной травме [3], а также недавно предложенные международные и российская редакции классификаций осложнений в хирургии [4], представляющие собой комбинацию двух систем оценки: классификации интраоперационных неблагоприятных инцидентов по R. Satava [5] и модификации классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo, Occordion [6-9], к сожалению, не отражают весь спектр патологических процессов развивающихся на самых ранних стадиях послеоперационного периода в интерстициальном пространстве и лимфатической системе области хирургического вмешательства, в значительной степени предопределяющих исход хирургического лечения.

Цель работы – изучить роль лимфатической системы в патогенезе послеоперационных осложнений и возможности региональной лимфатической терапии в их профилактике и лечении.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены совместно с патологоанатомической лабораторией ГУ «РСНПМЦХ имени академика В. Вахидова», под руководством профессора И.М. Байбекова, на уровне электронной микроскопии, включающие изучение состояния интерстициальной ткани зоны операционного вмешательства, микроциркуляции, иммуноморфологии и радионуклидной региональной гемолимфодинамики (методом Kety), при моделировании различных патологических состояний и выполнения хирургических вмешательств. Клинические наблюдения охватывают более 2 тысяч пациентов с различными хирургическими заболеваниями.

Результаты и обсуждение. Данные сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии показали, что не редко, хирургические вмешательства сопровождаются отсутствием адекватной адаптации тканей к операционной агрессии, особенно в условиях неблагоприятного преморбидного состояния, в результате острой и хронической хирургической патологии. Развивается, так называемая, картина «шоковой ткани» или «шокового органа», парабиоза и некробиоза тканей, обусловленных избыточным отеком, скоплением белка, продуктов дисметаболизма, аутоиммунных

комплексов и микробов в интерстициальном пространстве. Нередко это состояние усугубляется декомпенсацией лимфатического дренажа, который в рассматриваемой ситуации является основным звеном поддержания гомеостаза тканей. Наши исследования показали, что лимфоциты покидают очаг патологического процесса исключительно через лимфатические капилляры, а проникают в него, через посткапиллярные венулы. Развивающиеся расстройства микроциркуляции, и прежде всего лимфостаз, сопровождаются региональным иммунодефицитом с накоплением аутоиммунных комплексов и последующим развитием ранних послеоперационных осложнений и фиброза тканей. Существующие методы «общей» реанимации не всегда эффективны. Пораженные ткани остаются без должного реанимационного пособия, в результате развивающегося, чрезмерного отека и так называемого «интактного кроволимфообращения». В клинике это проявляется развитием ранних послеоперационных осложнении в виде дискинезии полых органов, инфильтратов, анастомозитов, несостоятельности швов, гнойно-септических процессов и «болезней оперированных органов» в отдаленном послеоперационном периоде. Нами, в течение трех десятилетий, разрабатываются методы региональной лимфатической терапии, (патент СССР № 365/98), лимфогеннойгистореанимации (патент РУз. 3234), включающие в себя региональную стимуляцию лимфатического дренажа, региональную лимфатическую антибиотикотерапию и региональную лимфатическую иммуномодуляцию. Предложена классификация регионов приложения локальной лимфатической терапии через связочные и клетчаточные образования. При этом основывались на теорию сегментарного строения лимфатической системы и возможность латерального тока лимфы (лимфоперетока) в условиях отека.

Результаты клинических и экспериментальных исследований показали, что метод локальной лимфогенной гистореанимации достоверно улучшает дренаж и микроциркуляцию тканей, нормализует местный иммунологический гомеостаз, позволяет быстрее выводить из состояния «шока» и парабиоза оперированные ткани и органы. Использование региональной лимфотропной антибиотикотерапии позволяет создавать в тканях,

центральной лимфе и крови длительно удерживающиеся, терапевтические концентрации антибиотиков при использовании их доз в 3-4 раза ниже общепринятых. С позиций оптимизации расхода материальных средств, уменьшения риска развития внутрибольничной инфекции, минимализации негативного воздействия лекарственного средства на организм особого внимания заслуживают следующие характеристики региональной лимфатической терапии в сравнении с традиционными методами лечения: сокращение расхода лекарственных средств в 1,2-1,5 раза, уменьшение количества иньекций в 2-3 раза, сокращение сроков лечения на 10-25% и расходов на стационарное лечение на 25-40%.

Выводы. Используемые методы способствуют уменьшению развития гнойно-септических осложнений и «болезней оперированных органов» в 2-4 раза, и обладают существенной фармакоэкономической составляющей, за счет снижения расхода медикаментов на 30-50%. Все это способствует более быстрой и благоприятной ранней и отдаленной реабилитации оперированных больных, по сравнению с традиционным ведением послеоперационного периода.

Литература:

1. Бураковский В.И., Рапопорт Я.Л. Классификация ранних послеоперационных осложнений в хирургии сердца. Грудная хирургия. 1969;6:3-10.
2. Мельник В.М. Классификация послеоперационных осложнений в легочной хирургии. Грудная хирургия. 1985;4:49-53.
3. Шемякин И.С., Ежов В.М., Курицын А.Н. Классификация послеоперационных осложнений абдоминальных ранений. Военно-медицинский журнал. 1986;6:28-32.
4. Казарян А.М., Акопов А.Л. Российская редакция классификации осложнений в хирургии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014;2:86-91.
5. Satava R.M. Identification and reduction of surgical error using simulation. Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies. 2005;14:257-261. doi:10.1080/13645700500274112.
6. Porembka M.,R, Hall B.,L., Hirbe M., Strasberg S.,M. Quantitative weighting of postoperative complications based on the accordion

severity grading system: demonstration of potential impact using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. Journal of the American College of Surgeons. 2010;210:286-298.
7. Strasberg S.,M., Linehan D.,C., Hawkins W.,G. The accordion severity grading system of surgical complications. Ann. Surg. 2009;250:177-186.
8. Clavien P., Sanabria J., Strasberg S., Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. Surgery. 1992;111:518-526.
9. Dindo D., Demartines N., Clavien A., Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Annals of Surgery. 2004; 240(2): 205-213.

Ключевые слова: послеоперационные осложнения; интерстициальное пространство и лимфатическая система в области хирургического вмешательства; региональная лимфогенная гистореанимации.

СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЭКЗОТОКСИКОЗЕ

*Дюсембаева А.Т., Исабекова У.А., Тусупова Н.М.
АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы, Республика Казахстан
asya_dyusembaeva@mail.ru

Введение. В настоящее время техногенное загрязнение окружающей среды является одним из основных негативных показателей влияний на здоровье человека [1]. Наиболее распространенным и опасным химическим экотоксикантом являяется 3,4-бензпирен. В общей структуре заболеваемости и смертности населения все большее место занимают хронические заболевания печени. Синдром эндогенной интоксикации организма становится ведущим при хронических диффузных заболеваниях печени в значительной степени вследствие нарушения дренажно-детоксикационной функции лимфатической системы [2, 3]. Исследование печеночных лимфатических узлов, относящихся к

компактным лимфоузлам (II тип лимфоузла по классификации Ю.И. Бородина), имеющие перед собой мощный макрофагальный барьер, роль которого выполняют клетки Купфера печени, становится особенно актуальным [4, 5].

Цель работы – выявление морфологических особенностей печеночных лимфатических узлов в норме и при воздействии 3,4-бензпирена.

Материал и методы. В эксперименте использовали 70 крыс-самцов массой 180-200 г. Выбор животных крыс- самцов диктовался необходимостью получения стабильных результатов, исключая влияние циклических изменений, характерных для организма самок. Для исключения суточных колебаний структурно-функциональных свойств органов, все экспериментальные воздействия и забор образцов органов проводили между 9.00 и 10.00 часами утра. Животные были разделены на 2 группы. Первая группа – интактные животные (контрольная группа), которым в течение 3-х дней вводили внутрибрюшинно по 1 мл оливкового масла. Второй группе в течение 3-х дней внутрибрюшинно проводили инъекции 3,4-бензпирена по 20мг/кг массы тела в минимальном объеме оливкового масла (0,2-0,3мл). Животные находились на стандартном режиме вивария. Через 1, 7 и 21 сутки по окончании эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом и забирали кусочки печени и печеночный лимфатический узел для гистологических и электронно-микроскопических исследований. В качестве объектов исследования использовали печеночный лимфатический узел. Для светооптического исследования кусочки органов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в парафин. Срезы толщиной 5-6 микрон окрашивали гематоксилином Майера, эозином и заключали в канадский бальзам. Для изучения в просвечивающем режиме электронного микроскопа образцы органов фиксировали в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1мкм, окрашивали толуидиновым голубым, изучали под световым микроскопом и выбирали

необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Подготовку образцов ткани, планирование и проведение морфометрических исследований выполняли в соответствии со ставшими общепринятыми принципами и методами. Структуру лимфатических узлов изучали с использованием парафиновых и полутонких срезов органа с помощью светового микроскопа. Определяли объемные плотности капсулы, краевого синуса, трабекул, первичных и вторичных лимфоидных узелков, промежуточного синуса, коркового плато, паракортикальной зоны, мозговых синусов, мозговых тяжей. Вычисляли корково-мозговой индекс (КМИ) и клеточный состав лимфоидной паренхимы. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Excel и Statistica. Межгрупповые значения определяли по t- критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Через 1 сутки после введения токсиканта у 2-й группы животных все структурные элементы лимфоузла были отечны. Капсула лимфоузла расширена, разрыхлена, инфильтрована клеточными элементами. Размеры краевого синуса увеличены. Возросла доля коркового вещества. Тип лимфоузла менялся с компактного на промежуточный. В структуре мозгового вещества через 1 сутки эксперимента во 2-й группе животных мозговые тяжи были истончены. Мозговые синусы расширены. Корково- мозговой индекс в условиях интоксикации уменьшается и составляет $1{,}06 \pm 0{,}28$ ($p<0{,}05$), по сравнению с контролем ($1{,}23 \pm 0{,}12$). Во 2-й группе животных в печеночных лимфоузлах число макрофагов увеличивалось, отмечался повышенный распад лимфоцитов. Во всех изучаемых зонах (корковое плато, паракортикальная зона, первичные лимфоидные узелки, вторичные лимфоидные узелки с центрами размножения и мозговые тяжи) увеличилось количество бластных форм клеток на фоне уменьшения числа малых лимфоцитов и моноцитов. Возрастало содержание макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов. Появлялись дегенерирующие и тучные клетки. В лимфоидной паренхиме мозговых тяжей увеличено число больших лимфоцитов до $7{,}56 \pm 0{,}21\%$ ($p<0{,}05$), клеток Мотта до $1{,}12 \pm 0{,}04\%$ ($p<0{,}05$) и митозов до $0{,}28 \pm 0{,}03\%$ ($p<0{,}05$), по сравнению с контролем

(5,0±0,15%; 0,02±0,01%; 0,28±0,03%, соответственно), что можно рассматривать как проявление реакции бласттрансформации, являющейся предпосылкой для развития. В печеночных лимфоузлах крыс через 7 суток после введения 3,4-бензпирена отмечали возрастание объемной плотности капсулы и краевого синуса. Повышалась объемная плотность лимфоидной паренхимы в корковом веществе узла. На 7 сутки наблюдения объемные плотности первичных и вторичных лимфоидных узелков возрастали до 19,84±0,09% ($p<0,05$) и 15,38±0,16% ($p<0,05$), по сравнению с контролем (16,26±0,26% и 10,37±0,16%, соответственно). Увеличение коркового вещества сопровождалось уменьшением мозговых синусов. Корково-мозговой индекс возрос на 15%. Хотя структурные изменения лимфоузлов в ответ на токсическое воздействие имели однонаправленный характер, свидетельствующий о вовлечении в процесс В-звена иммунной системы, степень выраженности их различна. Регионарные лимфоузлы печени реагируют на введение 3,4-бензпирена уменьшением площади структур, относящихся к Т-зонам. По-видимому, это объясняется гибелью клеток вследствие токсической реакции, нарастанием площади структур, занимаемых В- зонами, особенно мозговых тяжей и центра размножения вторичных лимфоидных узелков. Имеется тенденция к увеличению мозгового вещества. Увеличение объемной плотности мозгового вещества (30,15±1,34%), возможно, связано с деятельностью макрофагов, которые при встрече с 3,4-бензпиреном и продуктами его метаболизма, изменяют свой окислительный метаболизм, что приводит к увеличению поглощения кислорода, появлению продукции супероксидного радикала и перекиси водорода. В мозговом веществе регионарных лимфоузлов под влиянием воздействий токсиканта разрастаются медулярные тяжи, в которых определяются созревшие, подготовленные для антителообразования плазматические клетки, имеющие эксцентрично расположенное ядро и развитый секреторный аппарат Гольджи и эндоплазматический ретикулум. Количество плазмоцитов в мозговых тяжах печеночных лимфоузлов при острых воздействиях 3,4-бензпиреном увеличивается до 22,14±0,37% ($p<0,05$), по сравнению с контролем (17,64±0,16%).

Увеличиваются мозговые тяжи, в них содержится большое число плазмоцитов, находящихся на разных этапах дифференцировки. И если в печени, вследствие высокого уровня метаболических реакций происходит детоксикация на организменном уровне, то печеночные лимфоузлы осуществляют, по-видимому, первичную тканевую лимфодетоксикацию печени, что позволяет ей наиболее полно выполнять метаболические функции. Обнаружены значительные популяции тучных клеток и макрофагов в лимфоузлах крыс, подвергавшихся воздействию 3,4-бензпирена ($p<0,05$). Это наблюдение приобретает особое значение в связи с тесной структурно- функциональной связью макрофагов и тучных клеток в иммунных реакциях. Активация В-лимфоцитов при взаимодействии со специфическим антигеном приводит к появлению чувствительности к различным цитокинам, каждый из которых действует при связывании с собственными рецепторами. При исследовании структурной организации печеночных лимфоузлов через 21 сутки после введения 3,4-бензпирена на 27% повышалась объемная плотность краевого синуса. Корково-мозговой индекс возрастал на 43%. Объемная плотность первичных лимфоидных узелков регионарных лимфоузлов печени животных, после затравки 3,4-бензпиреном увеличивалась до $25,41 \pm 0,14\%$ ($p<0,05$) и вторичных лимфоидных узелков до $22,84 \pm 0,17\%$ ($p<0,05$), по сравнению с контролем ($16,26 \pm 0,34\%$ и $10,37 \pm 0,16\%$, соответственно). При исследовании клеточного состава лимфоидной паренхимы исследуемых зон печеночного лимфоузла выявлено снижение числа малых лимфоцитов. Количество тучных клеток, дегенерирующих клеток и клеток Мотта к 21 суткам уменьшалось. Число ретикулярных клеток, макрофагов, нейтрофилов повышалось. Увеличение макрофагов сохранялось на протяжении всего эксперимента, что видимо, является следствием миграции этих клеток из печени, а не активации механизмов клеточного иммунитета, так как число моноцитов в этих узлах не увеличивалось.

Выводы. В условиях воздействия 3,4-бензпирена происходит структурная перестройка регионарных лимфоузлов печени. Увеличиваются объемные площади структур, занимаемых В-зоной,

особенно центров размножения вторичных лимфоидных узелков и мозговых тяжей. Возрастает число макрофагов и митозов в герминативных центрах, количество плазмобластов и плазмоцитов в мозговых тяжах, при уменьшении структур, относящихся к Т-зоне, что указывает на вовлечение в процесс В-звена иммунной системы. Объемная плотность мозгового вещества увеличивалась до 30,15±1,34%. В мозговых тяжах лимфоузлов увеличивалось число плазмоцитов до 22,14±0,37% ($p<0,05$), по сравнению с контролем (17,64±0,16%). Число больших лимфоцитов увеличено до 7,56±0,21% ($p<0,05$), клеток Мотта до 1,12±0,04% ($p<0,05$) и митозов до 0,28±0,03% ($p<0,05$), по сравнению с контролем (5,0±0,15%; 0,02±0,01%; 0,28±0,03%, соответственно), что можно рассматривать как проявление реакции бласттрансформации.

Литература:

1. Морфологическая оценка особенностей печени, тонкой кишки и мезентериального лимфатического узла у крыс при хронической интоксации ацетатом свинца / П.А. Елясин [и др.] // Сибирский медицинский вестник.-+2019.-№1-С.48-53.
2. Шурлыгина А.В., Мичурина С.В., Вербицкая Л.В., Белкин А.Д., Вакулин Г.М., Бугримова Ю.С., Мельникова Е.В., Труфакин В.А.ю Влияние экспериментального десинхроноза на иммунотоксичность бенз(а)пирена у мышей (CBA X C57BL)FL и крыс Вистар // Проблемы экспериментальной клинической и профилактической лимфологии /Материалы научной конференции с междунар. участием. Новосибирск, 2002.- Т.IX. - С.385-387.
3. Бейсембаев А.А., Габитов В.Х., Песин Я.М. // Научно-практичесий журнал «Хирургия, морфология, лимфология». - 2016.-Т13.-№25.-С.24.
4. Бородин Ю.И. Концепция лимфатического региона в профилактической лимфологии / Ю.И. Бородин, О.В. Горчакова, А.В. Суховершин // Объединенный каталог материалов междунар. и общеросс. выст.-презентации учеб.-метод. изданий и образовательных технологий. М.: Изд. дом. Академии РАЕ, 2018. Т.1. С.37-38.

5. Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация / Ю.И. Бородин // Морфология.2005. Т. 128. №4. С.25-28.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЯЖЕЛОГО МЕТАЛЛА У КРЫС-ADOLESCENTS

*Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н.,
Галенок Р.Б., Айдагулова С.В.
ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Новосибирск, Россия
elyasin@ngs.ru

Введение. Тяжелые металлы вносят огромный вклад в загрязнение окружающей среды наряду с пестицидами, нефтепродуктами и нитратами [1-3]. Около 30 тонн кадмия ежегодно попадает в среду жизнедеятельности человека и распространяется по пищевым цепочкам. Начальные стадии вызванного кадмием повреждения паренхиматозных клеток печени и почек могут включать в себя специфические изменения межклеточной адгезии, клеточных сигнальных путей и аутофагических ответов, которые возникают задолго до начала гибели клеток путем некроза или апоптоза.

Цель работы – анализ структурных особенностей печени крыс при хроническом воздействии кадмия.

Материалы и методы. Крысы самцы-adolescents Вистар (20 особей, по 10 в контрольной и экспериментальной группах) в возрасте 4 недель, содержащиеся в стандартных условиях вивария, per os получали растворы, включающие соль Cd ($3CdSO_4 \cdot 8H_2O$) в суточной дозе 0,5 мг/кг в течение 21 суток. Изучены структурные особенности печени крыс с помощью световой (AxioScope.A1, C. Zeiss) и электронной микроскопии (JEM 100-S и JEM 1400). Для оценки статистической значимости тканевых и ультраструктурных стереологических различий между группами использовали непараметрический метод Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. В обеих группах при светооптическом исследовании полутонких срезов образцов печени

тканевая архитектоника была сохранена с умеренно выраженным полиморфизмом гепатоцитов, отражающим структурно-функциональный порто-центральный градиент в зависимости от локализации в классической печеночной дольке и, соответственно, условий артериального кровоснабжения. По сравнению с контрольной группой, в опытной при воздействии соли тяжелого металла в перипортальной зоне отмечались моноцеллюлярные и мелкие фокусы некробиоза и некроза с деструкцией гепатоцитов и реактивной слабо выраженной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. По данным тканевого стереологического анализа отмечено синхронное нарастание объемной плотности паренхиматозного компартмента и синусоидов в опытной группе по сравнению с контрольной. По данным стереологического анализа ультраструктурной организации гепатоцитов выявлено прогрессирующее снижение объемной плотности органелл биосинтеза – гранулярной цитоплазматической сети и митохондрий. Отмечается редукция профилей цитоплазматической сети с сохранением ее перинуклеарного компартмента и ультраструктурные эквиваленты «стресса» – складки осмиофильных мембран в вакуолях. Таким образом, выявлен новый маркер токсического воздействия, что может иметь перспективы в доклинических исследованиях.

Выводы. Выявлен определенный баланс между альтеративными процессами токсического генеза и компенсаторными процессами в паренхиме печени в животной модели субтоксического воздействия кадмия.

Литература:

1. Ивашкин В.Т., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л., Дюбанова Г.А., Домникова Н.П., Мигуськина Е.И. Лекарственно-индуцированное поражение печени: Универсальные структурные маркеры // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19(2): 20-29.
2. Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н., Равилова Ю.Р., Первойкин Д.М., Надеев А.П., Айдагулова С.В. Классическая долька печени как модель исследования воздействия субтоксичных доз кадмия // Экология человека. 2018; 1: 47-52.

3. Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н., Скальный А.В. Морфологическая оценка особенностей печени, тонкой кишки и мезентериального лимфатического узла при хронической интоксикации ацетатом свинца // Сибирский медицинский вестник. 2019; 1: 48-53.

Ключевые слова: печень; сульфат кадмия; печеночная долька; гепатоциты.

НАСОСНАЯ ФУНКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА – КЛЮЧ К УСПЕХУ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЫ

[1]Ерофеев Н.П., [2]Бубнова Н.А., [3*]Канина Л.Я., [3]Махин Ю.Ю., [3]Волков А.А.

[1]Санкт-Петербургский Государственный университет, медицинский факультет, кафедра физиологии, г. Санкт-Петербург, Россия; [2]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, кафедра общей хирургии, г. Санкт-Петербург, Россия; [3]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра сердечно-сосудистой хирургии, г. Санкт-Петербург, Россия

dr.kanina@gmail.com

Введение. Лечение больных с первичной лимфедемой достаточно сложная задача и требует идивидуального подхода к каждому больному. При несвоевременной диагностике заболевание прогресирует и приводит к резкому снижению качества жизни и инвалидности. Несмотря на публикации и исследования, которые проводят во всем мире, проблемы современной диагностики первичной лимфедемы остаются актуальными и по сей день. И хотя в мировой практике при лимфедеме с целью уменьшения явлений локального отека наибольшее распространение получили методы компрессионных воздействий: специальные аппараты и бинтование, однозначно терапевтические эффекты таких методов лечения носят временный характер, поскольку не «включают» активную насосную функцию самого лимфатического русла.

Цель работы – комплексный подход к лечению врожденной лимфедемы на основе физиологических исследований, позволяющих создать представление о структурных и функциональных основах движения лимфы в крупных лимфатических стволах и лимфатических узлах против градиента давления.

Материалы и методы. Всем больным мы выполняли УЗИ мягких тканей в качестве дифферинциальной диагностики, до лечения и в последующем на этапах лечения. Изменения в коже у больных с первичной лимфедемой выражались в утолщении слоя дермы, увеличении толщины подкожно-жирового слоя с повышением гипоэхогенности прослоек до явлений фиброза, отсутствие дифференцировки кожи на слои. Всем больным старше 5-ти лет выполняли радионуклидную лимфо-сцинтиграфию. По лимфосцинтиграммам оценивали своевременность и интенсивность контрастирования лимфатических путей, степень их проницаемости, а также время наступления фиксации и симметричность фиксации РФП в лимфоузлах. По характеру распространения РФП определяли тип лимфоотока: магистральный, коллатеральный и диффузный. Однако лимфосцинтиграфия не позволяет оценить сохранность моторики лимфатических сосудов и лимфангиона из-за низкого разрешения. Поэтому в настоящее время больным старше 5-ти лет выполнялась непрямая МРТ-лимфография, которая позволяла выявить не только наличие лимфатических коллекторов, но и степень сохранности лимфангиона, которое свидетельствует о состоянии сократительного аппарата лимфатичеких сосудов, что влияет на скорость распространения парамагнетика по лимфатической системе. Если лимфатический сосуд имел форму веретен или бус то это говорит о том, что функция лимфангиона сохранена, при наличии одинакового калибра коллекторов на всем протяжении диагностировали нарушение их сократительной функции. МР-лимфография проводилась блоком на конечности до и после введения парамагнетика с интервалами между исследованиями 20 мин, 60 мин, 90мин. Временные интервалы были рассчитаны и предложены ввиду физиологических особенностей тока лимфы с учетом особенностей заболевания. В настоящее время при обследовании больных с врожденной лимфедемой предпочтение

мы отдаем МРТ-лимфографии, так как этот метод не требует специальной подготовки пациента, отсутствует лучевая нагрузка и высокая контрастность мягких тканей, низкая степень инвазивности дает возможность применять это исследование повторно с целью оценки не только анатомических особенностей, но и эффективности лечения. МРТ-лимфография дает возможность нам оценить также динамику контрастирования лимфатических узлов, форму и размеры лимфатических узлов. При патологических состояниях происходит перестройка лимфатического узла в виде увеличения его размеров за счет мозгового слоя и резкого расширения синусов в связи с массивным поступлением лимфы. При гипоплазии лимфатических узлов визуализируется утолщение подкожно-жировой клетчатки с фиброзными изменениями. Была исследована двигательная активность 94 биоптатов лимфатических сосудов нижних конечностей человека, взятых при реконструктивных операциях на сосудистой системе (12 биоптатов использовались в качестве контроля от больных без недостаточности лимфообращения). Возраст больных в указанных группах был примерно одинаков (30-50 лет), среди больных преобладали женщины (83-90%). Спонтанная фазная ритмичекая активность в биоптатах у больных лимфедемой обнаруживалась крайне редко (2,5% случаев). В 19,5% случаев сокращения лимфангионов удавалось вызвать воздействием вазоактивных веществ, причем нередко эта вызванная активность исчезала при отмывании препарата. Асинхронная фазная моторика (38%) также чаще появлялась при действии раздражителя, чем возникала спонтанно. В 40% биоптатов вызвать фазные сокращения не удавалось. Особенно часто отсутствие любой сократительной активности встречалось при первичной лимфедеме. Среди биоптатов при лимфедеме, имевших фазные сокращения отмечалось значимое снижение силы сокращений. В биоптатах контрольной группы в 89% лимфангионов регистрировались спонтанные фазные сокращения, сохраняющиеся в течение нескольких часов экспериментов. Полученные экспериментальные факты свидетельствуют о том, что при лимфедеме состояние фазного пула миоцитов, реализующего насосную функцию, претерпевает серьезные функциональные изменения, приводящие к снижению или к полной

утрате сократительной способности. Механизм активного транспорта становится частично или полностью нарушенным. Тонические спонтанные сокращения в биоптатах при лимфедеме сохраняются, но наблюдаются существенно реже. При первичной лимфедеме в 74% случаев способность лимфангионов развивать тонические сокращения, утрачивается. Во всех случаях обнаружено, что обладающие фазной активностью биоптаты, развивали и тонические реакции. Часть биоптатов обнаруживает только тонические реакции. Среди исследованных биоптатов оказывались совершенно неспособные к осуществлению всех видов сокращений. Тестирование возбудимости и сократительных характеристик биоптатов больных лимфедемой показывало, что для активации моторики спонтанно неактивных лимфангионов наиболее эффективны катехоламины, гистамин, серотонин, ацетилхолин и хлористый калий. Однако пороговые концентрации применяемых веществ были на два-три порядка выше, чем в биоптатах контрольной группы.

Результаты и обсуждение. Современные знания фундаментальных основ активного перемещения лимфы против градиента давления в собственном лимфатическом русле в последние десятилетия привели к качественно новому направлению в лимфологии, которое сначала направлено на улучшение сократительной способности лимфангиона, а затем на хирургическую реконструкцию путей оттока лимфы и восстановление естественной насосной функции лимфангиона. В результате ретроспективного анализа многолетней работы большой группы ученых и врачей хирургов из различных лечебных учреждений Санкт-Петербурга (в прошлом Ленинграда) и волею судеб сложилось так, что именно в нашем городе сосредоточились известнейшие научные школы по изучению анатомии и физиологии лимфатической системы. Вслед за этим сложилась и клиническая школа хирургической лимфологии. Фундаментальной основой нового направления стали экспериментальные исследования, позволившие пересмотреть догматические взгляды о пассивных силах, определяющих движение лимфы в теле человека против сил гравитации. Понимание значимости собственной насосной функции

самого лимфатического русла позволило создать единое представление о структурных и функциональных основах движения лимфы в крупных лимфатических стволах и лимфатических узлах против градиента давления. Благодаря научно-практическому содружеству, хирурги, выбирая тактику хирургической реконструкции лимфатического русла, уже основывались на новейших достижениях экспериментальной лимфологии. Лимфедема нижних конечностей считается распространенным недугом, которым страдают миллионы людей, социальная значимость заболевания объясняется также тем, что 96% больных – люди трудоспособного возраста. Лимфедема конечностей – хроническое заболевание, проявляющееся главным образом в увеличении конечностей в объеме за счет отека, а впоследствии – фиброзных изменений кожи и подкожной клетчатки, возникающих в результате нарушений лимфоотока. О лимфедеме следует говорить, когда отек обусловлен недостаточностью лимфатического дренажа, при этом капиллярная фильтрация остается нормальной. На I стадии заболевания отмечена гипертрофия, гиперплазия мышечной манжетки лимфангиона, и особенно мышцы-напрягателя лимфатического клапана. По мнению анатомов, их следует рассматривать как компенсаторно-приспособительные, поскольку они приводят к повышению сократительной активности. Во II стадии процесс прогрессирования заболевания постепенно приводит к частичной атрофии миоцитов мышечной манжетки и мышцы-напрягателя лимфатического клапана, разрушению миоцитарных контактов и дилатации лимфангиона. В итоге в III стадии заболевания, существующие в норме сужения сосуда на границе двух лимфангионов, исчезают, лимфатический сосуд приобретает форму трубы. Иными словами, лимфангион утрачивает ключевые структурные элементы, обеспечивающие его работу как насоса. IV стадия заболевания (слоновость) характеризуется полной облитерацией и деструкцией лимфангионов, сопровождающихся замещением их соединительной тканью. Существенным изменениям при лимфедеме нижних конечностей подвергаются и паховые лимфатические узлы. В капсуле этих узлов, как и в лимфангионах, происходит редукция миоцитов и коллагенизация, что, безусловно,

ослабляет роль лимфатических узлов в активном транспорте лимфы. Лимфатическое русло нижних конечностей человека состоит из капилляров, посткапилляров, сосудов, составленных из отдельных лимфангионов и регионарных лимфатических узлов (подколенных и паховых). Оно делится на поверхностное и глубокое. Из анатомического распределения лимфатических сосудов нижних конечностей следует, что решающее функциональное значение для лимфооттока имеет поверхностное лимфатическое русло, которое отводит лимфу из большей части кожи и подкожной клетчатки конечностей, а также за счет анастомозов может участвовать в отведении лимфы из глубокого лимфатического русла. Большее функциональное значение имеют поверхностные лимфатичекие сосуды медиальной группы, сопровождающие большую подкожную вену и впадающие в поверхностные паховые лимфатические узлы. Именно эти сосуды являются главным объектом внимания хирургов при диагностике и лечении лимфедемы. Особое внимание в работе анатомов было уделено лимфангионам, как миниатюрным насосам, встроенных в лимфатическое русло. С помощью методики тотального препарата (Борисов А.В., 1973) изучены форма и размеры лимфангионов нижних конечностей, а также определен их объем. Лечение больных с первичной лимфедемой – очень сложная задача. В настоящее время мы всегда начинаем лечение с базисной терапии, направленной на улучшенеие лимфодренажной функции, включающей в себя фармакотерапию, посегментный массаж, подбираемый по индивидуальной схеме у каждого больного, физитерапевтическое лечение, курс противоотечной физической терапии и компрессионную терапию. Среди фармакопрепаратов предпочтение отдаем флебодии, лимфомиозоту, террилитину, которые стимулируют моторику лимфангиона человека (исследование было выполнено физиологами Р.П. Борисовой). Группе больных, у которой после завершения базисной терапии получали положительные результаты в виде уменьшения отека, мы индивидуально подбирали для каждого больного поддерживающую терапию с определенными интервалами между курсами. Другой группе больных, у которой после завершения курса базисной терапии направленной на улучшение лимфодренажной функции,

сохранялся отек без положительной динамики, которую подтверждали измерением длин окружностей и данными УЗИ, мы выполняли оперативное лечение: формирование инвагинационного ЛВА и ЛНВА., по показаниям у каждого конкретного больного. Для определения вида и уровня оперативного лечения повторно выполняли МР-лимфографию. ЛВА формировали дистальнее уровня блока. Операции по формированию ЛНВА выполняли в тех случаях, когда блок был на уровне или выше паховых лимфатических узлов. Эффективность операции во многом определялась правильным и своевременным установлением показаний к ней. При изучении отдаленных результатов выяснили, что больные, которым выполнялись операции резекционного характера, были в основном неудовлетворительные. После проведенного оперативного лечения больным также проводили курсы поддерживающей консервативной терапии, направленной на улучшение лимфодренажной функции.

Выводы. Поверхностные лимфатические сосуды медиальной группы, сопровождающие большую подкожную вену голени, более пригодны для формирования лимфовенозных анастомозов, так как они содержат большее количество миоцитов по сравнению с сосудами латеральной группы. При наложении лимфонодовенозных анастомозов оптимальным разрезом является рассечение капсулы паховых узлов над узелками (фолликулами), а не между ними, так как при этом сохраняется большее количество миоцитов и не нарушается сократительная активность узла. Лечение больных с первичной лимфедемой нужно начинать как можно раньше. Лечение должно быть первоначально направленно на улучшение лимфодренажной функции и сократительного аппарата лимфангиона. Схема лечения должна быть подобрана индивидуально.

Литература:

1. Поташев А.В., Бубнова Н.А., Орлов Р.С., Борисов А.В., Борисова Р.П., Петров С.В. *Хирургическая лимфология*, СПбГЭТУ "ЛЭТИ", Санкт-Петербург 2002, ISBN 5-7629-0351-6.
2. Ерофеев Н.П., Орлов Р.С, Лимфатическая система- необходимый элемент жидкостного гомеостаза человека: новый взгляд на старые проблемы (обзор литературы). *Вестник Санкт-*

Петербургского университета. Медицина, 2008, номер 4, с. 78-86, ISSN 1818-2909.

Ключевые слова: лимфедема; лимфангион; комплексное лечение лимфедемы.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В РЕКОНСТРУКЦИИ ПРОТЯЖЕННЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ В ОНКООРТОПЕДИИ

*Жеравин А.А., Таранов П.А., Красильников С.Э., Чернявский А.М.
Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия
a_zheravin@meshalkin.ru

Введение. Основным методом лечения опухолей костей является хирургическое вмешательство. При костных саркомах предпочтение отдается радикальным резекциям в пределах здоровых тканей. Основной задачей хирургического лечения при костных метастазах является профилактика или устранение последствий патологического перелома, что способствует сохранению адекватного уровня качества жизни пациентов [1, 2]. После выполнения резекционного этапа необходимо проведение одномоментной реконструкции резецированных сегментов костей. На сегодняшний день золотым стандартом в окоортопедии принято считать эндопротезирование. Современные модульные эндопротезы позволяют выполнять замещение наиболее функционально нагруженных отделов скелета: длинных костей, ребер. Данная технология дает возможность сохранить или восстановить функцию пораженного сегмента, в короткие сроки приступить к реабилитации, не нарушая при этом порядок и сроки комбинированного лечения [3]. В то же время, серийное эндопротезирование не имеет готовых решений для отделов скелета, к которым можно отнести диафизы длинных костей, таз, кости предплечья, мелкие кости стопы и кисти. В последнее десятилетие активно развивается направление 3D печати индивидуальных имплантатов из титана. Преимуществом 3D печати является точное анатомическое соответствие имплантата резецированному сегменту,

короткие сроки изготовления и меньшая стоимость конструкции. Аддитивные технологии находят все большее применение, как в травматологии, ортопедии, так и в ортопедической онкологии [4].

Цель работы – изучение возможности применения новых аддитивных технологий в онкоортопедической практике.

Материалы и методы. В отделении онкологии ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ г. Новосибирска с октября 2019 года проведено органосохраняющее лечение 9 пациентам с опухолями костей с использованием индивидуальных имплантатов из титана, изготовленных с применением технологии 3D печати. Проектирование имплантатов осуществлялось по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) пациентов. При изготовлении имплантатов применялась технология прямого лазерного спекания металлов (DMLS). Материал имплантата – титановый сплав Ti6Al4V. Среди пациентов – 5 мужчин, 4 женщины. Морфологические варианты: первичные опухоли кости (саркомы) – 5 больных, солитарные метастазы – 4 больных. Локализация опухолевого поражения: плечевая кость – 4 случая, мелкие кости кисти и стопы – 2, большеберцовая кость – 2, бедренная кость – 1 случай. Всем пациентам выполнены сегментарные резекции кости в пределах здоровых тканей. Реконструкция выполнялась одномоментно индивидуальными титановыми имплантатами. Замещение суставных сегментов в 5 и диафизов в 4 случаях. Послеоперационное ведение осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями при онкологическом эндопротезировании. Использовалась внешняя иммобилизация в виде косыночной повязки на верхних конечностях, иммобилизация нижних конечностей не применялась. Активизация пациентов осуществлялась с первых суток, вертикализация на 2-3 сутки. К разработке верхней конечности пациенты приступали через 2-3 недели, суставов нижней конечности на 4-5 сутки, частичная опора на нижнюю конечность разрешалась с 3-4 недели. Для осуществления контроля всем больным выполнялась рентгенография оперированного сегмента с двумя смежными суставами.

Результаты и обсуждение. Все 9 пациентов живы. Сроки наблюдения составляют от 1 до 16 мес. (средн. – 5 мес.). В раннем

послеоперационном периоде заживление первичным натяжением в 8 случаях. Краевой некроз лоскута, периимплантная инфекция (Staphylococcus epidermidis, III роста) – 1 случай. Миграция головки эндопротеза – 1 случай. Болевой синдром купирован у всех пациентов. Функция локтевого сустава и мелких суставов кисти, после реконструкции плеча, восстановлена полностью. Опороспособность нижних конечностей после замещения диафиза большеберцовых костей восстановлена. Периимплантная инфекция зафиксирована у пациента ранее оперированного по поводу инфекционного осложнения после эндопоротезирования. Лечение консервативное до отрицательных посевов. Миграция анатомической головки имплантата проксимального отдела плеча произошла вследствие дефицита мягких тканей (обширное внекостное распространение с инфильтрацией мышц). Коррекция положения головки имплантата осуществлена в ходе повторной операции. Полученные результаты не хуже аналогичных при серийном эндопотезировании [5].

Выводы. Первый опыт использования индивидуальных имплантатов, изготовленных с использованием технологии 3D-печати, демонстрирует весьма обнадеживающие результаты и может быть транслирован в клиническую практику.

Литература:

1. Алиев М.Д. Злокачественные опухоли костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010; (2): 3-8.
2. Злокачественные опухоли костей. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Восточно-европейская группа по изучению сарком, Российское общество клинической онкологии 2018 год. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/zlokachestvennye_opukholi_kostey_pr2018.pdf.
3. Головина О.А., Малык Р.В. Дифференцированный подход к лечению больных с метастатическим поражением длинных костей конечностей. Клиническая онкология, №5 (1), 2012, с.43-48.
4. Lu Yajiea, Chen Guojinga, Long Zuoyaoa, Li Minghuia, Ji Chuanleia, Wang Fengweib et al. Novel 3D-printed prosthetic composite for reconstruction of massive bone defects in lower extremities after

malignant tumor resection. Journal of Bone Oncology 16 (2019) 100220 https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100220.
5. Микайлов И.М., Григорьев П.В., Пташников Д.А., Майков С.В. Результаты эндопротезирования плечевого сустава у больных с новообразованиями проксимального отдела плечевой кости. Травматология и ортопедия России. 2014 – 4 (74) 27-35.

Ключевые слова: аддитивные технологии; опухоли костей; реконструктивные операции.

Дополнительная информация: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-415-540012р_а.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ТИМУСА, СЕМЕННИКОВ, ГОРМОНАЛЬНОГО И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НЕПОЛОВОЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИМУНОФАНА

*Захаров А.А., Кащенко С.А., Моисеева М.И., Семенчук С.Н., Мосин Д.В.
Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, г. Луганск, ЛНР
masterhist@mail.ru

Введение. Согласно выводам ВОЗ, основанным на комплексных исследованиях в различных странах мира, на здоровье детей в значительной степени влияют экологические явления, обусловленные изменением климата, присутствием стойких органических загрязнителей окружающей среды, деградацией озонового слоя и уменьшением разнообразия естественных видов флоры и планктона. Многообразие и широкая распространенность факторов, которые потенциально могут привести к развитию иммунологической недостаточности, позволяют предположить, что каждый человек в течение своей жизни подвергается их длительному воздействию и, таким образом, реальному риску развития иммунодефицита [2]. В связи с этим, особенно в последние годы, возникла настоятельная необходимость в рациональном иммунотропном воздействии с целью предотвращения развития и коррекции уже возникших иммунодефицитных состояний [1].

Особенно актуальна данная проблема для детского возраста в связи с несовершенством строения и функционирования регуляторных систем организма ребёнка, в том числе и иммунной и половой.

Цель работы – установление особенностей изменений в строении тимуса и семенников экспериментальных животных, а также иммунологических и гормональных показателей плазмы крови при иммуностимуляции.

Материал и методы. Исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах неполовозрелого возраста. При работе с животными руководствовались действующими этическими нормами. Имунофан вводился на 1, 3, 5, 7, 9 сутки эксперимента в дозировке 50 мкг. Животных выводили из эксперимента через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после прекращения введения препарата. Органы взвешивали, рассчитывали относительную массу, определяли линейные размеры. На светооптическом уровне измеряли ширину коркового вещества долек тимуса, площадь его коркового и мозгового вещества, рассчитывали корково-мозговой индекс, а также изучали больший и меньший диаметры и площадь извитого семенного канальца, высоту и площадь эпителиосперматогенного слоя. Проводился подсчет количества поддерживающих клеток и интерстициальных эндокриноцитов извитого семенного канальца, а также расчет объёма ядер клеток. Уровень гормонов в плазме периферической крови, а также концентрация медиаторов межклеточного взаимодействия IL-1β, IL-2, IL-6 и TNFα определялись методом иммуноферментного анализа. Для оценки статистической значимости различий применялся U-критерий Манна-Уитни при уровне достоверности (p) более 95,0% ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение. После применения имунофана была обнаружена динамика уровней медиаторов межклеточного взаимодействия в плазме крови крыс неполовозрелого возраста, свидетельствующая о развитии состояния иммуностимуляции на протяжении всего периода наблюдения. Абсолютная масса тимуса животных в группе крыс, получавших имунофан, увеличивалась вплоть до 60 суток наблюдения. Динамика относительной массы тимуса имела противоположную направленность с изменением абсолютной массы органа. Ширина коркового вещества тимуса

экспериментальных животных была минимальной через 1 сутки после введения препарата и увеличивалась к поздним срокам наблюдения. По сравнению с контрольными данными в вышеуказанные сроки наблюдения отмечалось достоверное отличие полученных результатов от контрольных на 7,15%, 20,57% и 23,71% соответственно. На 1 сутки наблюдения площадь сечения коркового вещества тимуса составляла 85,19±1,20%, через 30 суток после окончания введения препарата увеличивалась до уровня 87,25±1,55% и принимала значение 84,27±2,60% на 60 сутки эксперимента. Достоверное увеличение показателя коркового вещества тимуса животных экспериментальной группы относительно данных интактной групп составляло 9,30%, 11,68% и 12,58% соответственно 15, 30 и 60 суткам наблюдения. Минимальное значение корково-мозгового индекса отмечалось на 1 сутки наблюдения, составляя 5,75±0,24, затем, к 30 суткам он увеличивался до 6,84±0,26, а через 60 суток после окончания введения препарата достигал уровня 7,35±0,31. Достоверные различия между показателями экспериментальной и контрольной групп составляли 40,87%, 50,88% и 54,58% соответственно срокам наблюдения. Статистически достоверное увеличение абсолютной и относительной массы семенников отмечалось через 15, 30 и 60 суток после окончания введения препарата на 9,38%, 10,13%, 11,0% и 5,94%, 6,07%, 6,83% соответственно. Линейно-объёмные параметры гонад изменялись аналогично. Больший и меньший диаметры извитых семенных канальцев статистически значимо увеличивались на 15, 30 и 60 сутки наблюдения, положительная динамика составила 7,92%, 13,44%, 14,69% и 8,05%, 10,06%, 12,66% соответственно. Высота герминативного эпителия статистически значимо превышала контрольные показатели в аналогичные сроки наблюдения на 10,68%, 11,75% и 16,07% соответственно. При определении количества сустентоцитов и эндокриноцитов было отмечено увеличение по обоим показателям на 15, 30 и 60 сутки наблюдения в сравнении с данными контрольных групп животных на 7,00%, 13,81%, 14,63% и 8,02%, 11,41%, 14,34% соответственно. Положительная динамика величины объёма ядер клеток Сертоли и Лейдига составляла 5,19%, 7,33%, 10,27%, 14,51% и 4,68%, 9,70%,

12,00%, 14,29% на 7, 15, 30 и 60 сутки иммуностимуляции. Иммуностимулирующее воздействие также приводило к увеличению концентрации тестостерона на 15, 30 и 60 сутки наблюдения после окончания введения препарата на 5,42%, 7,92% и 11,22% соответственно. В то же время происходило незначительное снижение уровня лютеинизирующего гормона на 4,85% (7 сут.), 7,31% (15 сут.), 7,63% (30 сут.) и 9,05% (60 сут.). Через 15, 30 и 60 суток после прекращения введения имунофана было установлено умеренное уменьшение концентрации фоллитропина в плазме крови на 7,43%, 8,75% и 9,77% соответственно.

Выводы. В ответ на иммуностимулирующее воздействие наблюдается выраженная реакция со стороны тимуса и семенников животных неполовозрелого возраста, что обусловлено чувствительностью морфогенетических процессов в органах к внешним воздействиям и становлением механизмов их регуляции, характерным для данного периода онтогенеза. Наиболее интенсивное иммуностимулирующее, мембраностабилизирующее и дезинтоксикационное действие наблюдалось на 15, 30 и 60 сутки наблюдения, что подтверждалось статистически достоверной динамикой морфометрических показателей органов. Микроморфометрические данные тимуса и семенников дополняют полученные результаты на макроскопическом уровне на поздних сроках наблюдения после применения имунофана и указывают на полноценное участие всех структурных компонентов органов в их реакции на иммуностимуляцию. Установленная динамика гормональных показателей плазмы крови животных позволяет говорить о развитии системной эндокринной реакции в ответ на применение имунофана, что свидетельствует о тесной интеграции иммунных и гуморальных механизмов регуляции морфогенеза семенников в неполовозрелом возрасте. Полученные данные позволяют сделать вывод о позитивном воздействии иммуностимуляции на морфогенетические процессы в тимусе и семенниках в детском возрасте, что необходимо учитывать при проведении иммунотропных лечебно-профилактических мероприятий в практическом здравоохранении.

Литература:

1. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Пащенков М.В. Первичные иммунодефициты у взрослых – анализ регистра института иммунологии. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15 (4): 17-25.
2. Picut CA, Remick AK, de Rijk EP. Postnatal development of the testis in the rat: morphologic study and correlation of morphology to neuroendocrine parameters. *Toxicologic pathology*. 2015; 43 (3): 326-342. DOI: 10.1177/0192623314547279.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИОЛО-ВЕНУЛЯРНОГО КОМПОНЕНТА В СТЕНКЕ МОЧЕТОЧНИКОВ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН МЕЗОМОРФНОГО ТИПА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

Золотарева М.А.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
zolotareva_m_a@staff.sechenov.ru

Введение. В урологической практике имеются сведения о создании тканеинженерного мочеточника и его первых доклинических испытаниях. Несмотря на положительный опыт, существуют определенные трудности [1]. Тканеинженерный неоуретер (или его часть) должен максимально повторять структуру нативного мочеточника. Основная цель аутологичной тканевой прослойки на матрице заключается в непроницаемости его стенки для мочи и осуществлении пассажа мочи из почки в мочевой пузырь. При гистологической оценке модели мочеточников лабораторных животных формирование адекватного гладкомышечного слоя в большинстве случаев не наблюдается [1]. Предпринимаются попытки создания гибридных матриц за счет внедрения различных факторов роста VEGF, FGF-2, EGF, ILGF-1 и др., способствующих миграции и регенерации эпителиальных и гладкомышечных клеток. Следует учитывать, что несбалансированное использование биологически активных элементов может повлечь за собой отрицательные последствия. Таким образом, для развития и

совершенствования методов реконструктивной медицины клиницистам необходимы комплексные знания о возрастных изменениях мышечной оболочки мочеточников в различные периоды постнатального онтогенеза [2-4]. Наиболее современным информативным методом признано морфометрии-ческое исследование [5]. Его широкое применение в исследованиях позволяет установить ряд важных закономерностей, не возможных в описательной морфологии [2, 3 ,5]. Основными задачами морфометрии являются разработка методов и приемов измерений количественных параметров морфологических объектов с целью установления закономерностей морфогенеза в норме и патологии [2-4].

Цель работы – морфометрический анализ артериоло-венулярного компонента в мышечной оболочке мочеточников у мужчин и женщин от 20 до 89 лет с мезоморфным типом телосложения.

Материалы и методы. Для исследования использовано 70 пар мочеточников, полученных от трупов в возрасте от 20 до 89 лет. Материал разделен на 7 возрастных групп мужчин и женщин: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 и 80-89 лет, по 10 наблюдений в каждой группе. Применены антропометрический, анатомический, гистологический и морфометрический методы, с последующей статистической обработкой цифрового материала. Для определения типа телосложения рассчитывали индекс телосложения и ширины грудной клетки. Дополнительно использовали размеры передней брюшной стенки: горизонтального и вертикального индекса живота. Для гистологического исследования участки мочеточников вырезали из брюшной и тазовой части. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином и по методу Ван-Гизона. Микропрепараты изучали при помощи микроскопа Leica DM 2500 (Швейцария) (ок.10, об.10, 40). Для анализа площади сосудов использовали окулярную стереометрическую сетку, содержащую 100 тест-точек с шагом в 1 мм. Проводили подсчет точек путем случайных совпадений с изучаемыми гистологическими структурами в 5 полях зрения. Площадь сосудов определяли в % от общей площади гистологического среза. За 100% принимали площадь мочеточника на поперечном срезе. Полученный цифровой материал обработан на

ПЭВМ с применением статистического пакета программы SPSS 11.5 for Windows 2000 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS, Inc., США), Excel for Windows 2003. Различия считали статистически достоверными (статистически значимыми) при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Тип телосложения определяет соотношение разных тканей и темп старения организма. Критерием включения являлись трупы с длиной тела у мужчин 176,4±6,3 см (168,0-187,0 см) и у женщин 172,6±4,8 см (166,0-179,0 см). К мезоморфному типу телосложения относили трупы людей, у которых: индекс телосложения составлял 29-31, индекс ширины грудной клетки – 130-140; горизонтальный индекс живота у мужчин 90,0 и менее, у женщин 100,0 и менее, вертикальный индекс живота у мужчин – 65,0 и менее, у женщин – 65,0 и более. Максимальная площадь сосудов (артериол и венул) в мышечной оболочке наблюдается в группе 20-29 лет и составляет 3,8±0,27%. Далее, ее значения постепенно уменьшаются. Так, в возрасте 60-69 лет этот показатель – в 1,7 раз меньше, чем в 20-29 лет и равен 2,2±0,16% ($p \leq 0,001$). В группе 80-89 лет площадь сосудов в мышечной оболочке минимальная среди всех изученных возрастных групп мужчин и женщин и составляет 1,2±0,09%, что в 1,8 и 3,2 раза меньше ($p \leq 0,001$), чем в группах 60-69 и 20-29 лет, соответственно. Следует согласиться с мнением многих авторов, указывавших на то, что наиболее обильное кровоснабжение оболочек полых органов наблюдается в возрасте 35-40 лет. После 50 лет, ближе к пожилому возрасту, в органах происходят прединволютивные морфологические изменения, а в старческом возрасте отмечается глубокая инволюция всех звеньев гемомикроциркуляторного русла [2-5].

Выводы:

1) В брюшной и тазовой части правого и левого мочеточников изменение площади сосудов в мышечной оболочке мочеточников происходит одновременно.

2) Половые отличия площадей сосудов в мышечной оболочке мочеточников не достоверны.

3) С возрастом площадь сосудов в мышечной оболочке мочеточников у мужчин и женщин уменьшается.

Литература:

1. Глыбочко П.В. Тканевая инженерия мочеточника: трудности и перспективы / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров и др. // Урология. - 2015. - С. 88 - 92.
2. Золотарева М.А. Особенности организации мышечных структур мочеточника взрослого человека / М.А. Золотарева // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. XVIII. - № 1. - С. 132-133.
3. Золотарева М.А. Морфологическая характеристика мышечной оболочки в стенке мочеточников у мужчин и женщин в различные возрастные периоды / М.А. Золотарева // Морфологические ведомости. - 2013. - № 2. - С. 101-104.
4. Золотарева М.А. Клеточный состав и цитоархитектоника лимфоидных образований в слизистой оболочке мочеточников человека в зрелом, пожилом и старческом возрастах / М.А. Золотарева, А.А. Бахмет, М.А. Кузнецова, Д.В. Мирошкин // Морфологические ведомости. - 2016. - № 3. - С. 21-25.
5. Золотарева М.А. Морфометрическое исследование как способ в помощи создания тканеинженерной конструкции мочеточника / М.А. Золотарева, А.Д. Вовкогон, М.О. Тимофеева // Мат-лы II Международной научн.- практ. конф. «Бородинские чтения», посвящ. 85-летию НГМУ, 2020. - Т. 1. - с. 262-271.

Ключевые слова: мочеточник; стенка; мышечная оболочка; сосуды; пол; возраст; конституция.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

[2]Илюхин Е.А., [1]Якушкин С.Н, [2*]Демехова М.Ю.
[1]Центр «Академия здоровых ног» клиники Семейная, Москва, Россия;
[2]Хирургическая клиника "Медальп", Санкт-Петербург, Россия
m.demekhova@gmail.com

Введение. В практике встречается наличие варикозного расширения вен на фоне лимфедемы нижней конечности. Инвазивное вмешательство по поводу варикозного расширения вен потенциально может ухудшить результаты консервативного лечения лимфедемы и сопровождаться большим числом осложнений.

Цель – оценить эффективность и безопасность малоинвазивного хирургического лечения варикозной болезни у пациентов с лимфедемой нижних конечностей и его влияние на течение лимфедемы.

Материалы и методы. Проведено пилотное исследование с группой исторического контроля. В основная группа: 22 пациента с варикозной болезнью вен нижних конечностей С2-С4 CEAP на фоне имеющейся лимфедемы 2 ст. (19 пациентов – со вторичной, 3 – с первичной), которым проводилась компрессионная терапия и малоинвазивное хирургическое лечение после регресса лимфатического отека. Группа контроля: 22 ретроспективно отобранных в базе данных клиники пациента с лимфедемой нижних конечностей без варикозной болезни, которым проведена компрессионная терапия. *Вмешательство.* Активная компрессионная терапия (АКТ): ручной лимфодренирующий массаж и многослойное бандажирование конечности до регресса отека. После АКТ пациенты переводились на компрессионный трикотаж 2 или 3 классов компрессии, плоской вязки. Для устранения венозного рефлюкса выполнялась эндовазальная лазерная облитерация большой подкожной вены (БПВ), параметры: 1470 Нм, радиальный световод, мощность 6-8 Вт, ручная тракция световода 1 мм/сек, ЛПЭ 60-80 Дж/см. Минифлебэктомия не выполнялась. Допускалось отсутствие облитерации приустьевого отдела БПВ до впадения v.epigastrica superficialis или на протяжении 2 см. Реканализацией считалось полное или частичное прокрашивание при компрессионных пробах просвета исходно облитерированной вены на любом протяжении. *Оценка сопоставимости групп по выраженности лимфедемы*: исходная окружность щиколотки (ОЩ) больной конечности; разница ОЩ больной и здоровой конечности до проведения АКТ; ОЩ больной конечности по завершении АКТ (до хирургического вмешательства в основной группе). *Основной исход:* ОЩ больной конечности через 1 месяц после проведения хирургического вмешательства в основной группе. *Дополнительно оцениваемые исходы:* прибавка ОЩ через 1 мес. ношения трикотажа; частота облитерации БПВ на сроке 1 мес.,

послеоперационные осложнения (флебиты подкожных вен, инфекционные осложнения). Для сравнения между группами использованы методы непараметрической статистики (U-тест Манна Уитни). Для предстоящего проспективного сравнительного выбран дизайн «на неменьшую эффективность». Условие: прибавка ОЩ за время ношения трикотажа в основной группе не должна быть больше 0,5 см прибавки ОЩ в контрольной группе. Расчет объема выборки проведен с помощью онлайн калькулятора «Compare 2 Means: 2-Sample Non-Inferiority or Superiority» на сайте http://powerandsamplesize.com.

Результаты. Не установлено различий между группами по возрасту, полу, индексу массы тела и по ОЩ до и после АКТ: сравнение групп по ОЩ больных конечностей до начала АКТ $U_{[22;22]}$=175, p=0,25; по разнице ОЩ больной и здоровой конечности до АКТ $U_{[22;22]}$=193, p=0,24; по ОЩ больных конечностей по завершении АКТ $U_{[22;22]}$=357, p=0,25. Не выявлено различий между группами по основному и дополнительному исходу. Сравнение групп по ОЩ больных конечностей через 1 мес. после перехода на трикотаж $U_{[22;22]}$=356,5, p=0,25; по прибавке ОЩ больных конечностей за 1 мес. ношения трикотажа $U_{[22;22]}$=221, p=0,25. Ранних послеоперационных осложнений выявлено не было. Реканализаций БПВ не выявлено. Медианы прибавки ОЩ через 1 мес. ношения трикотажа: основная группа 1,0 см, контрольная группа 0,5 см. Расчет объема выборки с учетом медиан прибавки ОЩ через 1 мес. ношения трикотажа: 88 исследуемых (по 44 в каждую группу).

Выводы. По предварительным данным, лечение варикозной болезни у пациентов с лимфедемой с помощью эндовенозной лазерной термооблитерации безопасно и не ухудшает результаты компрессионной терапии лимфедемы. Запланировано проспективное сравнительное исследование для подтверждения предварительных результатов.

Ключевые слова: лимфедема; варикозная болезнь; эндовазальная лазерная коагуляция.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ LYVE-1 КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ СВЕТИНДУЦИРОВАННОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПИНЕАЛЭКТОМИИ

*Ищенко И.Ю., Мичурина С.В., Архипов С.А.
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
irenisch@mail.ru

Ученые в последнее время рассматривают эпифизарный гормон мелатонин в качестве гормона темноты, а не гормона сна. Подавление синтеза этого гормона в результате длительного пребывания в условиях непрерывного освещения в современных условиях приводит к светоиндуцированной функциональной эпифизэктомии (СФЭ) и развитию десинхроноза [1]. При этом основная детоксикационная нагрузка ложится на печень – уникальный метаболический и иммунологический орган, а также крупнейший источник лимфопродукции в организме. Эндотелиальные клетки синусоидов (ЭКС) печени являются первыми клетками, которые сталкиваются с макромолекулами отходов, патогенами и токсинами в крови**.** Они опосредуют клиренс этих веществ через эндоцитарные рецепторы-скавенджеры (мусорные рецепторы) и кроме того ЭКС снабжены фенестрами, через которые осуществляется прохождение макромолекул к гепатоцитам. Фенестры собраны в кластеры и действуют как проводники для липопротеинов, фармакологических агентов и инсулина [2]; обеспечивают свободный контакт между небольшими компонентами крови (например, остатками хиломикронов) и гепатоцитами и звездчатыми клетками через узкое пространство Диссе [3]. Одним из рецепторов-скавенджеров ЭКС печени является рецептор эндотелия лимфатических сосудов LYVE-1. Как лимфатический рецептор он опосредует адгезию и трансмиграцию антигенпрезентирующих дендритных клеток, макрофагов через лимфатический эндотелий за счет взаимодействия с гиалуронаном (HA), присутствующим в поверхностном гликокаликсе этих клеток и, возможно, Т-лимфоцитов [4]. Показано, что в печени плодов крыс LYVE-1 ассоциирован с

PLVAP (белок диафрагмы фенестр) и этот комплекс регулирует выход моноцитов из органа в кровь [3]. Низкомолекулярный гиалуронан межклеточного матрикса (LMW-HA), накапливающийся в условиях повышения активности гиалуронидазы и образования активных форм кислорода (АФК), связывает LYVE-1 и нарушает целостность эндотелиального барьера как кровеносных, так и лимфатических сосудов [5]. Возможно, применение сильных антиоксидантов, например, мелатонина или мелатонинсодержащих препаратов сможет способствовать устойчивости барьера ЭКС в печени при дестабилизирующих условиях [6].

Цель работы – изучить влияние гормона мелатонина на экспрессию рецептора LYVE-1 в эндотелиальных клетках синусоидов (ЭКС) печени мышей при длительном круглосуточном освещении (модель СФЭ).

Материалы и методы. Исследование было выполнено в ЦКП «SPF-виварий» ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН». Самцов мышей *C57Bl/6* в возрасте 10-12 недель содержали в контролируемых барьерных помещениях с предоставлением свободного доступа к воде и пище. Для создания светиндуцированной функциональной эпифизэктомии животные находились в условиях круглосуточного освещения (КО) в течение 14 суток (фотопериод свет/темнота 24:0 ч). Было сформировано три группы животных: 1) группа «Контроль» (n=6) – интактные мыши, находившиеся при стандартном режиме освещения; 2) группа «КО+Плацебо» (n=5) – мыши, содержавшиеся 14 суток при КО и получавшие в качестве плацебо 200 мкл дистиллированной воды, 3) группа «КО+МТ» (n=6) – животные, находившиеся 14 суток при КО и получавшие мелатонин (МТ) внутрижелудочно в дозе 1мг/кг массы тела в 200 мкл воды. Иммуногистохимический анализ проводили на парафиновых срезах печени непрямым авидин-биотиновым ABC-пероксидазным методом [7]. С помощью программы "Image J" на цифровых снимках, полученных при увеличении препратов в 400 раз, определяли относительную площадь и яркость участков (параметр, обратно пропорциональный концентрации маркера) промежуточных зон печеночных долек, окрашенных на LYVE-1. Достоверность различий сравниваемых величин определяли с помощью непараметрического

критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Длительное круглосуточное освещение мышей группы «КО+Плацебо» приводило к дилятации лимфатических сосудов в портальных трактах, расширению кровеносных синусоидных капилляров, отеку внутридольковых соединительнотканных слоев печени. В паренхиме органа иногда обнаруживались лимфоидные узелки. Иммуногистохимически у этих животных отмечалось менее выраженное окрашивание рецептора LYVE-1 в ЭКС печени по сравнению с интактными животными. Морфометрически установлено уменьшение площади экспрессии LYVE-1 в 2 раза и увеличение яркости окрашенных участков на 1,4% по сравнению с гр. «Контроль». Значение последнего параметра свидетельствует о снижении концентрации исследуемого маркера в ЭКС печени. Показано, что при заболеваниях печени экспрессия LIVE-1 может быть снижена. Так, при хроническом гепатите и циррозе печени выявлено снижение экспрессии LYVE-1 в эндотелии синусоидов, особенно в областях, прилегающих к активным воспалительным или фиброзным поражениям [8]. Известно, что клетки паренхимы в промежуточных зонах наиболее чувствительны к окислительному стрессу. Видимо, длительное содержание животных при КО создает условия для повышения уровня АФК в межклеточном пространстве паренхимы печени и накопления низкомолекулярного гиалуронана межклеточного матрикса, который в свою очередь связывает LYVE-1 и нарушает целостность эндотелиального барьера в органе [5]. В результате мы отмечаем снижение экспрессии LYVE-1 в эндотелии синусоидов печени. При этом наверняка нарушается адгезия и трансмиграция лейкоцитов сквозь эндотелий лимфатических сосудов печени. Кроме того, эндотелий синусоидов печени в условиях десинхроноза может терять фенестры, как это было установлено при хроническом гепатите и циррозе [8], что напрямую способствует затруднению гематотканевого обмена, ухудшению дренажа лимфы в печени, развитию тканевой гипоксии и гепатоцеллюлярному повреждению [7]. Введение мелатонина животным с моделью СЭФ (гр. «КО+МТ») способствовало

уменьшению отечных проявлений в паренхиме органа и выраженному иммуногистохимическому окрашиванию ЭКС в перипортальных областях и особенно в промежуточных зонах печеночных долей по сравнению с мышами группы «КО+Плацебо». Морфометрически установлено увеличение площади экспрессии LYVE-1 в 2,4 раза и достоверный рост концентрации (уменьшение яркости окрашивания на 1,6%) данного рецептора в эндотелиальных клетках печени. Ранее нами было показано повышение экспрессии LYVE-1 при введении мелатонинсодержащего комплекса в печени *db/db* мышей с ожирением и диабетом 2 типа. В данных условиях важную протективную роль могут играть антиоксидантные свойства мелатонина [9]. Также известно, что под регулирующим воздействием мелатонина находятся компоненты лимфатической системы, обеспечивающие транспортные пути для лимфы и лимфоидных клеток. В частности, мелатонин ингибировал NF-kappaB-зависимую индукцию молекул адгезии MAdCAM-1, влияя таким образом на клеточную рециркуляцию и проникновение лимфоидных клеток в ткани слизистой оболочки, включая пейеровские бляшки и собственную пластинку, кишечника [10].

Выводы. Таким образом, интрагастральное введение физиологических доз мелатонина мышам линии *C57Bl/6* приводит к выраженной экспрессии LYVE-1 на эндотелиальных клетках синусоидов печени, что свидетельствует об ослаблении тканевой гипоксии, усилении лимфатического дренажа во всех его звеньях (включая интерстициальные несосудистые пути массопереноса, лимфатические сосуды), улучшению структурно-функциональных показателей гемоциркуляции и лимфотока в печени. Снижение застоя лимфы в прелимфатиках в свою очередь создает условия для снижения метаболической нагрузки на структурные элементы печени.

Литература:

1. Michurina SV, Ishchenko IY, Korolev MA, Letyagin AY, Rachkovskaya LN, Khotskina AS, Khotskin NV, Maslennikova SO, Zavjalov EL. Effects of Melatonin on the Body Composition, Physical Performance, and Blood Erythrocyte Indexes of C57Bl/6J

Mice Exposed to Continuous Illumination. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 168(1): 28-32. doi: 10.1007/s10517-019-04638-2.
2. Hunt NJ, Lockwood GP, Warren A, Mao H, McCourt PAG, Couteur DGL , Cogger VC. Manipulating fenestrations in young and old liver sinusoidal endothelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019; 316(1): G144-G154. doi: 10.1152/ajpgi.00179.2018.
3. Auvinen K, Lokka E, Mokkala E, Jäppinen N, Tyystjärvi S, Saine H, Peurla M, Shetty S, Elima K, Rantakari P, Salmi M. Fenestral diaphragms and PLVAP associations in liver sinusoidal endothelial cells are developmentally regulated. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 15698. doi: 10.1038/s41598-019-52068-x.
4. Jackson DG. Leucocyte Trafficking via the Lymphatic Vasculature – Mechanisms and Consequences. *Front Immunol*. 2019;10:471. doi: 10.3389/fimmu.2019.00471.
5. Du Y, Cao M, Liu Y, He Y, Yang C, Wu M, Zhang G, Gao F. Low-molecular-weight hyaluronan (LMW-HA) accelerates lymph node metastasis of melanoma cells by inducing disruption of lymphatic intercellular adhesion. *Oncoimmunology*. 2016; 5(11): e1232235. doi: 10.1080/2162402X.2016.1232235. eCollection 2016.
6. Мичурина С.В., Летягин А.Ю., Шурлыгина А.В., Королев М.А., Ищенко И.Ю., Васендин Д.В., Архипов С.А. Гепато-иммунно-эпифизарная ось межсистемных взаимодействий. Мелатонин и структурно-функциональные изменения печени и иммунной системы при ожирении и сахарном диабете 2 типа. – Новосибирск: Издательский Дом «Манускрипт», 2019. – 304 с.
7. Michurina SV, Ishchenko IYu, Arkhipov SA, Klimontov VV, Rachkovskaya LN, Konenkov VI, Zavyalov EL. Effects of Melatonin, Aluminum Oxide, and Polymethylsiloxane Complex on the Expression of LYVE-1 in the Liver of Mice with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 162(2): 269-272. doi: 10.1007/s10517-016-3592-y.
8. Arimoto J, Ikura Y, Suekane T, Nakagawa M, Kitabayashi C, Iwasa Y, Sugioka K, Naruko T, Arakawa T, Ueda M. Expression of LYVE-1 in sinusoidal endothelium is reduced in chronically inflamed human

livers. *J. Gastroenterol*. 2010; 45(3): 317-325. doi: 10.1007/s00535-009-0152-5.
9. Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю. Физиологические и биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова.* 2018; 104(3): 257-271.
10. Sasaki M, Jordan P, Joh T, Itoh M, Jenkins M, Pavlick K, Minagar A, Alexander SJ. Melatonin reduces TNF-a induced expression of MAdCAM-1 via inhibition of NF-kappaB. *BMC Gastroenterol*. 2002; 2: 9. doi: 10.1186/1471-230x-2-9.

Ключевые слова: светиндуцированная функциональная эпифизэктомия; десинхроноз; мелатонин; эндотелиальные клетки синусоидов печени; LYVE-1.

КОРРЕЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ЛИМФЕ С КЛЕТОЧНЫМ СОСТАВОМ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗОН БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Орлов Н.Б., Кабаков А.В., Лыков А.П., Коненков В.И.
НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия
kazakoff_oleg@mail.ru

Введение. Цитокины секретируются как лимфоидными, так и опухолевыми клетками оказывая влияние на множество различных клеток-мишеней в патогенезе опухолевого роста и метастазирования, которое происходит, преимущественно, лимфогенно [1, 6]. При метастазировании основным, а зачастую единственным методом лечения рака является химиотерапия (ХТ), которая усугубляет имеющийся дисбаланс в иммунной системе, оказывая повреждающее действие на лимфоидную ткань, что является одной из центральных проблем терапии опухолей. Изучение взаимосвязи содержания цитокинов в лимфе со структурными изменениями в брыжеечных лимфатических узлах при химически индуцированном раке молочной железы (РМЖ), который имеет много общего с РМЖ

у человека [4, 9], и после химиотерапии РМЖ может дать возможность оценить состояние местного иммунного ответа при данном способе лечения.

Цель работы – выявить взаимосвязь цитокинов лимфы с морфологическими показателями структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов крыс после химиотерапии и после оперативного лечения РМЖ.

Материалы и методы. Работа выполнена на 80 половозрелых самках крыс Вистар с соблюдением принципов гуманности. Возраст крыс на начало эксперимента – 3 мес (250-300 г). Было сформировано четыре группы животных: 1-я – контрольная (интактные животные), 2-я – РМЖ без лечения, 3-я группа – химиотерапия (ХТ) РМЖ (через 6 месяцев от момента индукции РМЖ), 4-я группа – тотальная резекция опухоли молочной железы (через 6 месяцев от момента индукции РМЖ). Из эксперимента животных выводили через 6.5 мес от момента индукции РМЖ под наркозом (40 мг/кг внутрибрюшинно нембутала; Sigma). РМЖ моделировали 5-кратным подкожным введением N-метил-N-нитрозомочевины (Sigma) с интервалом в 7 сут в область 2-й молочной железы справа. На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования, верифицирован аналог люминального В-типа РМЖ человека. Курс ХТ включал внутрибрюшинное введение 15 мг/кг 5-фторурацила и 2,5 мг/кг метотрексата ("Ebewe") на 1-й и 8-й день и 3 мг/кг циклофосфана ("Биохимия") внутрибрюшинно ежедневно один раз в течение 14 дней. Гистологическое исследование брыжеечных лимфатических узлов проводили по стандартной методике. В структурно-функцинальных зонах брыжеечных лимфатических узлов подсчитывали абсолютное количество клеток на стандартной площади 2025 мкм^2. Данные представлены как медиана (Me), нижний и верхний квартили (Q1; Q3). Концентрации цитокинов в лимфе грудного лимфатического протока оценивали методом проточной флюориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе Bio-Plex Assay System (Bio-Rad) с использованием коммерческой тест-системы (определяемый динамический диапазон 2-32 000 пкг/мл) в соответствии с

инструкцией фирмы-производителя Bio-Plex Pro Rat Cytokoness 24-Plex Assay (Bio-Rad). Результаты исследования статистически обрабатывали в программе Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). При статистической обработке значения цитокинов, выходившие за нижнюю границу чувствительности метода (<2 пкг/мл), принимали за 1 пкг/мл. Достоверность различий рассчитывали по *U* критерию Манна-Уитни. Различия между группами считали достоверными при $p<0.05$. Сопряженность между исследуемыми параметрами (цитокинами и клетками структурных зон лимфатических узлов) оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Взаимосвязь концентрации цитокинов в лимфе с клеточным составом структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов после ХТ РМЖ, по сравнению с РМЖ без лечения, указывает на влияние ХТ на местный иммунный ответ. На это может указывать уменьшение в герминативных центрах, по сравнению с РМЖ без лечения, количества иммунобластов (интактная группа – 8,4 (7,2-9,0), РМЖ – 9,4 (9,4-9,8), ХТ – 3,2 (3,0-3,4), средних лимфоцитов (интактная группа – 16,0 (15,6-16,6), РМЖ – 15,0 (14,0-15,2), ХТ – 9,2 (8,8-10,2) и митотически делящихся клеток (интактная группа – 1,6 (1,4-1,6), РМЖ – 2,6 (2,2-2,6), ХТ – 0,0 (0,0-0,4), макрофагов (интактная группа – 3,4 (3,0-3,6), РМЖ – 5,2 (4,8-5,4), ХТ – 1,6 (1,6-1,8). При этом увеличено количество малых лимфоцитов в герминативных центрах (интактная группа – 40,4 (37,4-40,6), РМЖ – 26,4 (26,4-26,6), ХТ – 32,0 (31,4-32,8) и мозговых тяжах (интактная группа – 17,4 (17,4-17,8), РМЖ – 11,8 (11,4-12,2), ХТ – 14,8 (14,6-15,2). В мозговых тяжах возросло количество незрелых (интактная группа – 4,8 (4,8-5,2), РМЖ – 5,0 (5,0-7,0), ХТ – 12,4 (11,2-13,8) и зрелых (интактная группа – 21,4 (20,6-24,0), РМЖ – 16,0 (15,2-17,6), ХТ – 21,4 (20,6-21,6) плазматических клеток. В мозговых синусах также увеличено количество зрелых (интактная группа – 14,2 (13,0-14,4), РМЖ – 9,2 (9,2-9,6), ХТ – 14,0 (13,0-14,4) плазматических клеток. О влиянии ХТ на местный иммунный ответ может также свидетельствовать корреляция IFNγ с количеством малых лимфоцитов и макрофагов в герминативных центрах и митотически делящимися клетками (не имеют достоверных отличий от группы РМЖ) в мозговых тяжах). Эта

зависимость может быть обусловлена действием IFNγ, который обладает иммуномодулирующим и противоопухолевым действием, усиливая цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами. При этом в Т-зависимой зоне возросло количество малых лимфоцитов (интактная группа – 77,6 (75,6-82,0), РМЖ – 63,3 (62,6-66,8), ХТ – 83,6 (82,2-83,8). На влияние ХТ на местный иммунный ответ также указывает корреляция MIP-1α с иммунобластами в герминативных центрах и взаимосвязь IL-17 со зрелыми плазматическими клетками в мозговых тяжах. Основное действие IL-17 заключается в активации нейтрофилов и макрофагов в месте воспаления, а также в усилении активности большинства цитокинов, особенно провоспалительных [2]. К провоспалительным цитокинам относится и IL-12, который имеет корреляцию с нейтрофилами в мозговых тяжах. Также выявлена взаимосвязь IL-18 со зрелыми плазматическими клетками в мозговых синусах. IL-18 способствует преимущественной дифференцировке Т-хелперов 0 в Т-хелперы 1. Кроме того, IL-18 приводит к образованию GM-CSF и тем самым усиливает лейкопоэз. По биологическим эффектам IL-18 является функциональным дублером и синергистом интерлейкина IL-12 [8]. После оперативного лечения РМЖ, по сравнению с ХТ РМЖ, в герминативных центрах увеличено количество иммунобластов в 2 раза – 6,6 (6,4-6,6), средних лимфоцитов – на 37% – 12,6 (12,4-13,4), малых лимфоцитов – на 57% – 50,2 (49,8-0,6), митотически делящихся клеток – в 2 раза 2,0 (2,0-2,2), макрофагов – в 2,5 раза 4,0 (3,8-4,2). В паракортикальной зоне уменьшено количество малых лимфоцитов (ХТ – 83,6 (82,2-83,8), операция РМЖ – 72,8 (70,6-73,0), увеличено количество средних лимфоцитов на 58% (ХТ – 3,8 (3,8-4,8), операция РМЖ – 6,0 (5,0-6,6) и макрофагов – на 38% (ХТ – 1,6 (1,6-1,8), операция РМЖ – 2,2 (2,0-2,4). В мозговых тяжах возросло количество малых лимфоцитов на 26% (ХТ – 14,8 (14,6-15,2), операция РМЖ – 18,6(18,4-19,0). В мозговых тяжах и синусах, до значений интактной группы, увеличено количество зрелых плазматических клеток. В мозговых синусах уменьшено количество малых лимфоцитов (ХТ – 10,2 (9,8-10,2), операция РМЖ – 6,2 (5,2-6,2) и незрелых плазматических клеток (ХТ – 4,2 (3,8-4,4), операция РМЖ – 2,8 (2,8-2,8). После оперативного лечения РМЖ выявлены корреляционные связи уровня цитокинов

лимфы грудного протока с морфологическими преобразованиями в брыжеечных лимфатических узлах. Обнаруженные корреляционные зависимости, могут быть обусловлены тотальной резекцией опухоли молочной железы, повышением иммуномодулирующего и противоопухолевого действия цитокинов. Об этом может свидетельствовать корреляция концентрации провоспалительных цитокинов IL-1α и IL-12 с малыми лимфоцитами, количество которых повышено (ХТ – 32,0 (31,4-32,8), операция РМЖ – 50,2 (49,8-0,6) в герминативных центрах вторичных лимфоидных узелков. Основная роль плейотропного цитокина IL-1α заключается в инициации и поддержании воспаления [3], а IL-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа [5]. На повышение активности иммунного ответа, по сравнению с ХТ РМЖ, могут также указывать взаимосвязь количества малых лимфоцитов герминативных центров с хемокином MIP-3α, проявляющим антимикробную, противовирусную и антипротозойную активность, отвечающим за индукцию миграции эффекторных или Т-клеток памяти и В-клеток [10], а также корреляция IFNγ с малыми лимфоцитами паракортикальной зоны. Об этом также может свидетельствовать взаимосвязь IL-5 и хемокина GRO/KC (определяющего хемотаксис иммунокомпетентных клеток) со средними лимфоцитами (количество которых увеличено) в мозговых синусах, а также увеличение количества малых лимфоцитов в мозговых синусах, на фоне восстановления количества зрелых плазматических клеток. При этом отмечаются также положительные связи количества нейтрофилов в мозговых тяжах с IL-7, а в мозговых синусах – с IL-18. Основной особенностью IL-18, во взаимодействии с IL-12, является индукция IFN-γ, а IL-7 является ключевым цитокином, регулирующим гомеостаз наивных и Т-клеток памяти [7].

Выводы. После оперативного лечения РМЖ, по сравнению с химиотерапией РМЖ, морфологические преобразования в брыжеечных лимфатических узлах свидетельствуют о повышении активности местного иммунного ответа. При сравнении эффекта оперативного лечения РМЖ с химиотерапией РМЖ обнаружены корреляции концентрации цитокинов лимфы со структурными изменениями в лимфатических узлах, которые могут быть

обусловлены тотальной резекцией опухоли молочной железы, повышением активности местного иммунитета и противо-опухолевого действия цитокинов.

Литература:

1. Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Новосибирск: Вектор-Бест, 2013. 80 с.
2. Шипилов М.В., Иванов В.В. Th17-ответ организма при острых респираторных вирусных инфекциях различного генеза. *Цитокины и воспаление.* 2012; 11(1): 109-13.
3. Di Paolo NC, Shayakhmetov DM. Interleukin 1α and the inflammatory process. *J. Nat. Immunol.* 2016; 17(8): 906-913. doi: 10.1038/ni.3503.
4. Esendagli G, Yilmaz G, Canpinar H, Gunel-Ozcan A, Guc MO, Guc D. Coexistence of different tissue tumourigenesis in an N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinoma model: a histopathological report in Sprague-Dawley rats. *Lab. Anim.* 2009; 43(1): 60-64. doi: 10.1258/la.2008.007076.
5. Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11(3): 789-806. doi: 10.3390/ijms11030789.
6. Harrell MI, Iritani BM, Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am. J. Pathol.* 2007; 170(2): 774-786. doi: 10.2353/ajpath.2007.060761.
7. Huang HY, Luther SA. Expression and function of interleukin-7 in secondary and tertiary lymphoid organs. *Semin. Immunol.* 2012; 24(3): 175-189. doi: 10.1016/j.smim.2012.02.008.
8. Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res. Rev.* 2008; 58(1): 85-95. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.11.003.
9. Tsubura A, Lai YC, Miki H, Sasaki T, Uehara N, Yuri T, Yoshizawa K. Review: animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials. *In Vivo.* 2011; 25(1): 11-22.

10. Williams IR. CCR6 and CCL20: partners in intestinal immunity and lymphorganogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1072: 52-61. doi: 10.1196/annals.1326.036.

Ключевые слова: рак молочной железы; самки крыс; лимфатические узлы; цитокины лимфы; оперативное лечение; химиотерапия.

ДИНАМИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ ИМУНОФАНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кащенко С.А., Мосин Д.В., Захаров А.А.,
Моисеева М.И., Семенчук С.Н.
ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск, ЛНР
Dneik@yandex.ru

Актуальность. Щитовидная железа является одним из основных органов эндокринной системы, обеспечивающих способность организма тонко отвечать на изменения условий окружающей среды и гомеостаза [4]. В свою очередь, для развития должного комплекса реакций требуется адекватный уровень функциональной активности щитовидной железы, состояние которой нередко страдает под действием различных факторов [6]. К числу последних следует отнести и нарушения иммунного статуса организма, распространенность которых неустанно увеличивается. В данном ракурсе интерес представляют препараты, корригирующие состояние иммунной системы, среди которых обращает на себя внимание имунофан – современный синтетический гексапетид тимуса, обладающий широким спектром положительных эффектов, в том числе и на щитовидную железу [2]. Одним из методов, позволяющих при этом дать оценку функции органа, является изучение его морфометрических показателей – ядерно-цито-плазматического отношения, фолликулярно-коллоидного индекса и индекса накопления коллоида [1, 3, 5]. Поэтому исследования,

приводящиеся в данном направлении, являются приоритетными и актуальными.

Цель работы – изучить динамику морфометрических параметров щитовидной железы лабораторных животных при коррекции метотрексат-индуцированной иммуносупрессии с помощью имунофана.

Материал и методы. Эксперимент был выполнен на белых беспородных крысах-самцах молодого возраста, репродуктивного периода, массой 200±20 г, разделенных на 2 группы по 30 животных. Животным I серии через сутки после однократного внутримышечного применения метотрексата в дозировке 10мг/м^2 поверхности тела пятикратно был введен имунофан в дозировке 50 мкг (на 2, 4, 6, 8, 10 сутки); животным II серии (контроль) внутримышечно были введены эквивалентные объемы 0,9% раствора NaCl по той же схеме. Дозировка препарата рассчитывалась с учетом константы видовой устойчивости. После введения указанных выше препаратов животных выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки. Извлеченные щитовидные железы подвергались фиксации в 10% растворе нейтрального формалина с последующей стандартной гистологической проводкой. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Стеклопрепараты изучали при помощи аппаратно-программного блока, проводили анализ полученных цифровых изображений с микроморфометрическими измерениями объектов. Определяли площадь фолликулярного эпителия и коллоида, наружный и внутренний диаметр фолликула, высоту и площадь тироцитов (их цитоплазмы и ядер). Оценку состояния активности щитовидной железы проводили при помощи вычисления ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО), фолликулярно-коллоидного индекса (ФКИ) и индекса накопления коллоида (ИНК). ЯЦО рассчитывали по формуле: ЯЦО=Sя/Sц, где Sя – площадь ядра клетки; Sц – площадь цитоплазмы тироцита. ФКИ рассчитывали по формуле: ФКИ=фэ/Sк, где Sфэ – площадь фолликулярного эпителия; Sк – площадь коллоида. ИНК рассчитывали по формуле: ИНК=dф/2hт, где dф – внутренний диаметр фолликула; hт – высота тироцита [4]. Далее с помощью программы MS EXCEL проводили

статистический анализ полученных данных. Достоверность расхождения показателей экспериментальной и контрольной групп животных определяли с использованием критерия Стьюдента: достоверными считали вероятность ошибки, которая была меньше или равна 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования. Применение имунофана в качестве корректора метотрексат-индуцированной иммуносупрессии на всех сроках наблюдения сопровождалось изменениями параметров, при помощи которых можно косвенно судить о функциональной активности щитовидной железы. Было установлено, что показатель ЯЦО в экспериментальной группе на 1 и 7 сутки уменьшался по сравнению с данными в контроле на 1,32% и 6,43% соответственно. Однако, на поздних сроках наблюдения исследуемая величина претерпевала существенные изменения: на 15 сутки значение ЯЦО превышало контрольные параметры на 6,42%, достигая пика на 30 сутки – 8,94%, после чего отклонение уменьшалось до 2,51%. Аналогичного характера динамика была выявлена при изучении ФКИ животных, получавших метотрексат и имунофан: статистически значимое отклонение параметра регистрировалось уже на 1 сутки – величина была ниже показателя в контроле на 8,47%, на 7 сутки различие достигало 17,75%. С увеличением сроков наблюдения отмечались обратные изменения: на 15 суки ФКИ в экспериментальной группе достоверно превышал таковой в контроле на 8,53%. Наибольшее отклонение регистрировалось на 30 сутки и составило 30,71%, после к 60 суткам уменьшалось до 9,22%. Динамика ИНК носила обратный характер: статистически значимое увеличение показателя у животных, получавших препараты, на ранних сроках достигало 5,63% и 12,88% по сравнению с группой контроля (1 и 7 сутки соответственно). С увеличением сроков наблюдения обращало на себя внимание достоверное уменьшение параметра: на 15 сутки отклонение составило 8,49%, а на 30 сутки значение было минимальным – различие с группой контроля увеличивалось до 15,74%. В дальнейшем к 60 суткам изменения становились менее выраженными – 8,25%.

Выводы. При использовании имунофана в качестве корректора метотрексат-индуцированной иммуносупрессии на ранних сроках наблюдения имели место достоверные отклонения ЯЦО, ФКИ и ИНК, свидетельствующие об угнетении функциональной активности щитовидной железы экспериментальных животных. Однако уже на 15 сутки после окончания введения препаратов динамика изучаемых величин претерпевала изменения, которые могут быть расценены как признаки усиления функции органа и носят обратимый характер.

Литература:

1. Асфандияров Р.И., Удочкина Л.А. Информационный анализ системы "щитовидная железа". *Морфология*. 2008; 133 (2): 12.
2. Бобрышева И.В. Взаимосвязь аденогипофиза с органами иммунной системы белых крыс на фоне иммуностимуляции по данным корреляционного анализа. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2016; 6 (4): 9-12.
3. Кащенко С.А., Семенчук С.Н., Мосин Д.В., Захаров А.А., Моисеева М.И. Эффект влияния имунофана на надпочечники и щитовидную железу белых крыс при коррекции метотрексат-индуцированной иммуносупрессии. *Probleme actuale ale morfologiei: Materialele Conferinţei ştiinţifice internaţionale.* 2020: 134-137.
4. Ковешников В.Г., Фомина К.А., Лузин В.И, Волошин В.Н., Волошина И.С., Шутов Е.Ю., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н. Экологическая морфология органов эндокринной, иммунной и костной систем в условиях хронического ингаляционного влияния летучих компонентов эпоксидных смол. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8 (1): 128-130.
5. Янко Р.В., Березовский В.А., Литовка И.Г., Жерноклёв У.А. Влияние дозированной нормобарической гипоксии и мелатонина на морфофункциональное состояние щитовидной железы. *Проблеми ендокринної патології*. 2018; 1: 71-77. doi: 10.21856/j-PEP.2018.1.09.
6. Tizard IR. Drugs and other agents that affect the immune system. *Veterinary Immunology*. 2013: 467-476.

Ключевые слова: метотрексат; имунофан; иммуносупрессия; иммуномодуляция.

ВОЗМОЖНОСТИ ТРАБЕКУЛЯРНОГО КОСТНОГО ИНДЕКСА В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Колпаков К.И., Летягина Е.А., Убшаева Ю.Б., Королев М.А.
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
elmad95@mail.ru

Введение. Анкилозирующий спондилит (АС) является хроническим воспалительным заболеванием, преимущественно поражающим аксиальный скелет с обязательным вовлечением крестцово-подвздошных суставов. Наиболее распространёнными и социально значимыми осложнениями АС, приводящими к инвалидизации больных, являются остеопороз (ОП), клинически проявляющийся низкоэнергетическими переломами; шейно-грудной кифоз и нарушение функции тазобедренных суставов. Среди всех низкоэнергетических переломов наиболее прогностически неблагоприятным и снижающим качество жизни является перелом шейки бедра, смертность при котором составляет 29,8% в течение первого года после операции и 52,6% при отсутствии госпитализации [1]. Ранний контроль воспалительной активности тормозит структурное прогрессирование АС, потерю костной ткани и формирование анкилозов. Однако существующие рентгенологические маркёры не позволяют предсказать скорость дальнейшего прогрессирования и назначить более агрессивную терапию заранее. Трабекулярный костный индекс (ТКИ), получаемый при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, ассоциирован со структурными изменениями позвоночника и обладает прогностической способностью в их отношении. Так, в ряде исследований доказана взаимосвязь ТКИ со структурным прогрессированием, оцениваемым по стадии СИ, mSASSS, BASRI [2-6]. Также, согласно Jung J. с соавторами ТКИ ассоциирован с интенсивностью локального воспаления в телах позвонков по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7]. В исследовании Kang K. Y. с соавторами при 2-летнем наблюдении показана прогностическая роль ТКИ при АС в отношении развития

синдесмофитов [8]. Таким образом, ТКИ потенциально является относительно дешёвым, объективным и доступным методом оценки структурной прогрессии в момент исследования и одновременно прогностическим показателем дальнейшего течения АС. Однако в вышеприведённых исследованиях не учитывалось наличие ОП и возраст пациентов, также оказывающих влияние на ТКИ.

Цель работы – изучить взаимосвязь ТКИ с клиническими показателями АС у мужчин моложе 50 лет без ОП.

Материалы и методы. Критериями включения являлись мужской пол, возраст моложе 50 лет, соответствие диагноза АС модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года. Критериями исключения являлись наличие ОП (наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе или FRAX более 3% для перелома шейки бедра у мужчин старше 40 лет), приём любых антиостеопоретических препаратов, за исключением профилактических доз кальция и витамина D, а также операции на поясничном отделе позвоночника в анамнезе (в связи с невозможностью оценки ТКИ). Всем пациентам было проведено базовое клиническое исследование с расчётом индексов активности BASDAI, ASDAS-СРБ и индекса функциональных нарушений BASFI. Лабораторное обследование включало клинические анализы крови (с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену) и мочи, биохимический анализ крови с определением С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. Инструментальные методы включали электрокардиографию, обзорную рентгенографию таза с определением стадии СИ по Kellgren и рентгеновскую денситометрию. Рентгеновская денситометрия проводилась на денситометре GE Lunar Prodigy. Измерялась МПК в поясничном отделе позвоночника, правой и левой бедренных костях и их шейках. У каждого пациента был рассчитан ТКИ в поясничном отделе позвоночника с помощью пакета программ iNsight. Для каждого показателя были рассчитаны медиана (M) и стандартное отклонение (standard deviation, SD) и представлены в виде M±SD (p=0,05). Корреляция клинических параметров с ТКИ оценивалась по r-критерию Спирмена.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста составила 35,0±7,8 лет, стаж АС – 13,0±6,3 лет. Клиническая активность по BASDAI составила 2,2±1,8, по ASDAS-СРБ – 2,0±0,9. Лабораторная активность составила 12,5±16,4 мм/ч для СОЭ и 6,0±24,7 мг/л для СРБ. У 5 пациентов выявлена II стадия СИ по Kellgren, у 9 пациентов – III стадия, у 12 человек – IV стадия. Из всех клинических параметров с ТКИ коррелировала только стадия СИ ($r=-0,425$, $p<0,05$). Согласно полученным результатам более выраженный СИ ассоциирован с более низкими значениями ТКИ, что подтверждает независимое влияние патологического процесса при АС на ТКИ. В то же время, локальное воспаление тел поясничных позвонков может не сопровождаться ростом системных маркёров воспаления. Таким образом, корреляция ТКИ и системных маркёров воспаления отсутствует при АС.

Выводы. ТКИ отрицательно коррелирует со стадией СИ по Kellgren ($r=-0,425$, $p<0,05$) и не коррелирует с показателями активности АС у молодых мужчин.

Литература:

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Лесняк О.М. Федеральные Клинические Рекомендации по Диагностике, Лечению и Профилактике Остеопороза. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
2. Kang KY, Goo HY, Park S, Hong YS. Trabecular Bone Score as an Assessment Tool to Identify the Risk of Osteoporosis in Axial Spondyloarthritis: A Case-Control Study. Rheumatology (Oxford). 2018;57(3):462-469. doi: 10.1093/rheumatology/kex377.
3. Kang KY, Chung MK, Kim H.N, Hong YS, Ju JH, Park S. Severity of Sacroiliitis and Erythrocyte Sedimentation Rate Are Associated With a Low Trabecular Bone Score in Young Male Patients With Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2018;45(3):349-356. doi: 10.3899/jrheum.170079.
4. Kim J, Chung MK, Lee J, Kwok S, Kim W, Park S et al. Low Bone Mineral Density of Vertebral Lateral Projections Can Predict Spinal Radiographic Damage in Patients With Ankylosing Spondylitis. Clin Rheumatol. 2019;38(12):3567-3574. doi: 10.1007/s10067-019-04743-7.

5. Wildberger L, Boyadzhieva V, Hans D, Stoilov N, Rashkov R, Aubry-Rozier B. Impact of Lumbar Syndesmophyte on Bone Health as Assessed by Bone Density (BMD) and Bone Texture (TBS) in Men With Axial Spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2017;84(4):463-466. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.05.015.
6. Kang KY, Ju JH, Park S, Hong YS. Longitudinal Association Between Trabecular Bone Loss and Disease Activity in Axial Spondyloarthritis: A 4-year Prospective Study. J Rheumatol. 2019;47(9):1330-1337. doi: 10.3899/jrheum.190749.
7. Jung J, Han SH, Hong YS, Park S, Ju JH, Kang KY. Inflammation on Spinal Magnetic Resonance Imaging Is Associated With Poor Bone Quality in Patients With Ankylosing Spondylitis. Mod Rheumatol. 2019;29(5):829-835. doi: 10.1080/14397595.2018.1510877.
8. Kang KY, Jung J, Lee SK, Min HK, Hong YS, Park S et al. Trabecular Bone Score Value Is Associated With New Bone Formation Independently of Fat Metaplasia on Spinal Magnetic Resonance Imaging in Patients With Ankylosing Spondylitis. Scand J Rheumatol. 2020;1-9. doi: 10.1080/03009742.2019.1704053.

Ключевые слова: трабекулярный костный индекс; анкилозирующий спондилит; синдесмофиты; сакроилиит.

ВЛИЯНИЕ КАРБОНАТА ЛИТИЯ НА АУТОФАГИЮ В НЕЙРОНАХ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ОТДАЛЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

[1*]Криницына А.А., [2]Бгатова Н.П.
[1]Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия; [2]Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
arin201451@gmail.com

Введение. Известно, что опухоли продуцируют биологически активные вещества, которые оказывают влияние на центральную нервную систему [1, 2]. Гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению многих противоопухолевых препаратов и снижает их эффективность [3,4]. Однако накопление в крови опухолевых

медиаторов приводит к нарушению гематоэнцефа-лического барьера, что может обусловить функциональные и морфологические изменения клеток головного мозга. Гомеостаз структуры и функции нейронов поддерживается аутофагией, которая способствует не только удалению неправильно свернутых белков и поврежденных органелл, но и перераспределению веществ для нужд клетки [5]. Для повышения эффективности лечения в условиях патологии целесообразным является применение индукторов аутофагии. Известным нейропротектором является литий. Механизм его действия связан с ингибированием киназы гликогенсинтазы 3β, влиянием на нейротрофические факторы, нейротрансмиттеры, окислительный метаболизм, апоптоз и аутофагию [6]. Показана индукция аутофагии литием в клетках гепатокарциномы [7]. Однако отсутствуют данные о влиянии карбоната лития на ультра-структурную организацию и аутофагию в нейронах головного мозга в условиях дистантного опухолевого роста.

Цель работы – выявить изменения ультраструктурной организации нейронов префронтальной коры головного мозга и развития аутофагии у мышей в условиях отдаленного опухолевого роста и использования карбоната лития.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 3 группы животных. В 1 группу вошли интактные мыши; во 2 группу – животные с развитием опухолевого процесса. Для индукции опухолевого роста использовали клетки Г-29. Животные 3 группы после индукции опухолевого процесса получали per os карбонат лития. Карбонат лития вводили в физиологическом растворе в расчете 125 мг/ кг веса. Карбонат лития в физиологическом растворе вводили при помощи зонда через день в течение 30 дней. Забор материала для исследований – фрагменты префронтальной коры головного мозга, проводили через 30 суток эксперимента. Для исследования в электронном микроскопе, фрагменты префронталь-ной коры головного мозга размером до 1мм^3 фиксировали в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в течение 1 часа в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон (Serva, Германия). Из полученных

блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм на ультратоме Leica UC7/FC7 (Германия/Швейцария), окрашивали толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом LEICA DME и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 70-100 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 (Япония, Центра коллективного пользования ФИЦ ИЦиГ СО РАН). Морфометрический анализ проводили с помощью компьютерной программы ImageJ (Wayne Rasband, США). Нейроны фронтальной коры головного мозга (50 клеток на группу) морфометрировали при увеличении 40000 при использовании открытой тестовой системы, шагом 320 нм. Определяли объемную плотность митохондрий, цистерн гранулярной эндоплазматической сети, липидных включений, везикулярных структур, лизосом и аутофагосом. Среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) вычисляли с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft, США). Достоверность различий между исследуемыми параметрами определяли с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, США) с использованием U-критерия Манна-Уитни при уровне достоверности 95% ($P<0,05$).

Результаты и обсуждение. В условиях периферического опухолевого роста – развития Г-29 в мышечной ткани бедра экспериментальных животных, наблюдали набухание нейронов и митохондрий, с нарушением структуры крист; инвагинации ядерной оболочки; снижение концентрации свободных полисомальных комплексов рибосом; расширение цистерн комплекса Гольджи и гранулярного эндоплазматического ретикулума; образование липофусциновых телец. В цитоплазме нейронов отмечали наличие аутофагических вакуолей с фрагментами цитоплазмы и лизосомы. При сравнительном исследовании микрофотографий нейронов префронтальной коры головного мозга интактных животных и животных с опухолевым ростом было обнаружено, что объемная плотность аутофагосом была увеличена с 0,02±0,01 до 0,083±0,01, а численная плотность с 0,139±0,01 до 0,2±0,01. При добавлении

карбоната лития достоверно увеличивались объемная и численная плотности аутофагосом в 5,3 раза и в 2 раза, соответственно. В аутофагосомах наблюдали фрагменты цитоплазмы, митохондрии, фрагменты эндоплазматического ретикулума с рибосомами. Отмечали достоверное повышение объемной и численной плотности митохондрий на 70 и 30%, соответственно. На 11% возрастала объемная плотность свободных полисомальных комплексов рибосом. Известно, что развитие злокачественной опухоли сопровождается эндогенной интоксикацией организма. Токсичные метаболиты, образующиеся и накапливающиеся в крови при прогрессии опухоли, могут приводить к дистанционному поражению отдаленных от опухолевого роста органов, в том числе и клеток головного мозга. Аутофагия является лизосомальным путем удаления поврежденных органелл и белков. Она поддерживает клеточный гомеостаз путем деградации и утилизации клеточных компонентов. В процессе аутофагии субстраты (например, белки и органеллы, предназначенные для разрушения) секвестрируются внутри аутофагосомы, которые сливаются с лизосомами. Продукты деградации затем экспортируются из лизосомы для нового биосинтеза. Таким образом, аутофагия обеспечивает постоянный процесс оборота и пополнения клеточных компонентов в ответ на клеточный стресс [5]. Аутофагия имеет решающее значение для гомеостаза и выживания нейронов. Поэтому индукция аутофагии в нейронах обеспечивает большую терапевтическую эффективность в условиях патологии. В нашем эксперименте показана активация аутофагии в нейронах префронтальной коры при использовании карбоната лития в условиях отдаленного опухолевого роста, что оказало протективное действие на ультраструктурную организацию клеток головного мозга.

Выводы. В условиях отдаленного опухолевого роста в структуре нейронов префронтальной коры головного мозга мышей происходило набухание клеток и внутриклеточных органелл и накопление липофусциновых телец. Введение карбоната лития в условиях опухолевого роста оказывало протективное действие на структуру нейронов префронтальной коры и способствовало возрастанию объемной плотности митохондрий, свободных

полисомальных комплексов и аутофагосом, что свидетельствовало об активации аутофагии.

Литература:

1. Yaxin G, Xiang J, Jinbo L, Dandan F, Quanbo Z, Chen C et al. Effects of exosomes on pre-metastatic niche formation in tumors. Mol. Cancer. 2019; 18(1): 39. DOI: 10.1186/s12943-019-0995-1
2. Carvalho R, Paredes J, Ribeiro A.S. Impact of breast cancer cells´ secretome on the brain metastatic niche remodeling. Semin Cancer Biol. 2020; 60(1): 294-301. doi: 10.1016
3. van Tellingen O, Yetkin-Arik B, de Gooijer MC, Wesseling P, Wurdinger T, de Vries HE. Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment. Drug Resist Updat. 2015; 19(1):1-12. doi: 10.1016/j.drup.2015.02.002
4. Wang D, Wang C., Wang L, Chen Y. A comprehensive review in improving delivery of small-molecule chemotherapeutic agents overcoming the blood-brain/brain tumor barriers for glioblastoma treatment. Drug Deliv. 2019; 26(1): 551-565. DOI: 10.1080/10717544.2019.1616235
5. Yamamoto A, Yue Z. Autophagy and its normal and pathogenic states in the brain. Annu Rev Neurosci. 2014;37:55-78. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014149.
6. Won E, Kim Y-K, 2017. An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. Int J Mol Sci. 18, 2679. https://doi.org/10.3390/ijms18122679.
7. Dossymbekova R, Bgatova N, Tungushbaeva Z. Effect of lithium carbonate on autophagy and proliferative activity of isolated hepatocytes. Biochem Biophys Res Commun 2020; 528(2):343-346. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.057

Ключевые слова: опухоль; нейроны; карбонат лития; аутофагия.

Дополнительная информация: Работа выполнена за счет бюджетного финансирования в рамках государственного задания по теме № 0324-2019-0045.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF TONSIL CELLS AFFECTED BY TRICHOMONAS

Kuznetsov A.V., Irhina I.S
Novosibirsk State Medical University, Municipal Policlinic 27, Novosibirsk, Russia
lolokon2016@yandex.ru

Aim. To reveal trichomonas in tonsils and the morphological changes of cells of human palatine tonsils (PT).

Methods. Trichomonas and PT's cells were obtained by scraping from PT of male palients with iron deficiency anemia (1), remote melanoma (2), leukemia (3), lung cancer (2) and practically healthy men(2). The cell specimens were placed as smears onto microscopic slides, stained by Giemsa and observed by a light microscopy (patent No, 2 293 298 C2, 2007).

Results. The irichomonas were revealed in the specimens of the PT of men during screening of neoplasm by a retrospective analysis of tonsil's cells, which was an unexpected discovery. The trichomonas were arranged and distributed among the epithelium with sizes from 10 to !8 u.m, small pink or red nucleuses, displayed light blue staining abundant cytoplasm with clear contours which were rounded or pear-shaped. Epithelial cells had large sizes, with a large nucleus and their cytoplasm was stained intensively blue. The epithelium displayed homogenous optically dense cytoplasm with sinuous contour. Some large epithelia! cells had a large solitary vacuoie or a few small vacuoles. It was clear dyspiasia of epithelium (Fig). These patients did not suspect they were infected by trichomonas.

Conclusion. These data support the idea that the test should be made in the following cases: (I) Patients in trichomoniasis and in other sexual infections. (2) Patients in neoplasm. (3) Patients in anemia- (4) Patients in pulmonary diseases, (5) Patients-perverted. The lest can help to diagnosis and adequate treatment of trichomoniasis and other diseases.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ЛИМФОСТАЗА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Лавров Р.Н., Сухоруков А.М., Богдашкин И.А., Мальцева М.Г.
ХГУ имени Н.Ф. Катанова, кафедра хирургии с курсом урологии, онкологии, ортопедии и травматологии, г. Абакан, Россия;
ООО «Клиника доктора Лаврова», г. Красноярск, Россия
lawrow.roman@yandex.ru

По мнению многочисленных авторов, с ростом технологий, произошел кардинальный переворот в методах диагностики и лечения лимфовенозной недостаточности (ЛВН) нижних конечностей. Венозная гипертензия, в системе подкожных вен, увеличивает нагрузку на коммуникантные и перфорантные вены, лимфатические коллекторы, приводит со временем к декомпенсации крово- и лимфообращения, микроциркуляции, что является причиной вторичного расширения подкожных вен, увеличению отеков, развитию региональных трофических нарушений. Отмечается гипертензия в венулах, их расширение, развитие периваскулярного склероза. Следствием этого является появление регионарной капилляро-трофической недостаточности, лимфовенозного застоя. Отек конечности является интегральным симптомом накопления интерстициальной жидкости и белка в межуточном пространстве тканей, при венозной и лимфатической гипертензии. В настоящее время для выявления ЛВН, широко используется метод ультразвукового дуплексного ангио-сканирования подкожных вен и глубокой венозной и лимфатической системы нижних конечностей. В современной практике для устранения венозной гипертензии в подкожной венозной системе используются мининвазивные технологии эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) патологических вен. Последние зарекомен-довали себя более эффективными в лечении сочетанной патологии варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) и лимфатического отёка. При такой манипуляции не страдают, и не травмируется ткани и гораздо меньше шансов повредить нервы и лимфатические коллекторы.

Цель работы – оценить послеоперационный результат регресса лимфатического отёка у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей и лимфостазом.

Материалы и методы. В хирургической клинике кафедры хирургии с курсом урологии, онкологии, ортопедии и травматологии ХГУ имени Н.Ф. Катанова (г. Абакан), ООО «Клиника доктора Лаврова» (г. Красноярск) с 2018 по 2021 годы было пролечено 138 больных с сочетанной патологией, а именно ВБНК на фоне лимфостаза. Для подтверждения диагноза ВБНК и лимфостаза, всем больным выполнялось дуплексное сканирование сосудов. На предмет патологии глубокой и подкожной венозной системы и определения лимфатического отёка в регионе голеней. Интегративным ультразвуковым признаком лифостаза, послужил синдромом «Снежной бури». Для купирования гипертензии в системе подкожных вен, последние коагулировали полупроводниковым лазером фирмы BIOLITEC AG: Ceralas, путем введения лазерного световода в БПВ или МПВ через проводник, который работает с постоянной длиной волны 1470 Нм и мощностью от 8 до 15 Вт, в зависимости от диаметра подкожных вен и протяженности патологического процесса. Лазерное лечение проводили под туминисцентной инфильтрационной анестезией известным способом, раствором «Кляйна», с помощью помпы «NOUVAG DP30». Для контроля за выраженность отека голени на стороне пораженной конечности использовался метод легометрии, с применением прибора «Легометр». Исследование проводилось в с\3 и н\3 голени, исходно до лечения, в динамике лечения на 3-и, 7-е и 10-е сутки. Все полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики, определялась средняя арифметическая (M) и средняя квадратичная ошибка (m). Различия оценивали как достоверные, начиная со значения $P<0,05$ (Гланц С., 1998). Математические расчеты производили с помощью вычислительного комплекса.

Результаты и обсуждение. По данным дуплексного сканирования, у всех больных (n=138) регистрировалась несостоятельностью клапанного аппарата БПВ или МПВ и перфорантных вен, или их вариантов, а также регистрировался лимфатический отёк в виде синдрома «Снежной бури» на голени. В

ходе диагностики патологии глубокой венозной системы у данных пациентов зарегистрировано не было. У всех пациентов (n=138) имело место быть сочетанная патология поверхностной венозной системы и лимфатической системы нижних конечностей. Таким образом, у пациентов с лимфостазом и ВБНК после проведённого лазерного лечения (ЭВЛО), в ходе исследования и наблюдения выявлена динамика уменьшения отека голени уже к 3-м послеоперационным суткам лечения. Регресс отёка в н/3 голени составил 1,3±0,1% мм (p1<0,05), в с/3 голени 1,3±0,2 мм (p1<0,05) соответственно. Регресс отека к 7-м суткам лечения, от исходных показателей, в н/3 голени составил 2,8±0,3 мм (p1<0,01), в с/3 голени составил 3,7±0,3 мм (p1<0,01). Регресс отека к 10-м суткам лечения в н/3 голени составил 4,3±0,5 мм (p1<0,01), в с/3 голени составил 5,1±0,4 мм (p1<0,01). Таким образом, в процессе динамического наблюдения, после лазерной коагуляции подкожных вен, регистрируется регресс лимфатического отека голени.

Выводы. В процессе динамического наблюдения и лечения регистрируется динамика регресса отека голени в раннем послеоперационном периоде, что свидетельствует об улучшении лимфо-венозного возврата из региона поражения и купирования симптомов ЛВН. Анализ результатов лечения отека голени, пораженной конечности у пациентов с ВБНК и лимфостазом, свидетельствует об эффективности использования ЭВЛО, как одного из методов не только лечения флебологической патологии нижних конечностей, но и лимфологической.

Литература:

1. Минимально инвазивное лечение варикозного расширения вен нижних конечностей. Под редакцией Хартмана К. Перевод с немецкого под редакцией академика РАН Гавриленко А.В. Москва – 2018. Ст.174.
2. Клиническая флебология. Под редакцией Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Москва – 2016. С. 255.
3. Эндовенозная лазерная облитерация. Под редакцией Стойко. Ю.М., Мазайшвили К.В. Медицина, 2020. С. 190.

4. Думпе Э.П., Ухов Ю.И., Швальб П.Г. «Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей» М. Медицина 1982.
5. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под редакцией Ю.М. Никитина и А.И. Труфанова. М. – 1998 г. С.354.
6. Куликов В.П. «Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний» – 1997 – Новосибирск. С.254.
7. Липнитский Е.М. Лечение трофических язв нижних конечностей - М.: Медицина, 2001. – 281 с.
8. Швальб П.Г. Системный подход к патогенезу хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Ангиол. и сосуд. хир., 2002, 8, 3, 30-35.

Ключевые слова: лимфатический отёк; лимфостаз; варикозная болезнь нижних конечностей; эндовенозная лазерная облитерация.

ПРИЖИЗНЕННАЯ ЛИМФОГРАФИЯ (ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ)

Летягин А.Ю.
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
Letyagin-andrey@yandex.ru

Введение. Синдромы нарушения переноса жидкости и клеточных элементов в лимфатической системе сопровождают многие социально значимые патологические состояния поражающие широкий круг населения (патоиммунные, онкологические, липедематозные нарушения, атеросклероз и др.). Традиционно, наибольшее внимание привлекает проявление лимфатической или лимфо-венозной недостаточности. Лимфедема (слоновая болезнь) – хроническое заболевание (140-250 миллионов человек в мире) с накоплением лимфы (уменьшает лимфатический возврат жидкости богатой белком), с отеком интерстициальных прелимфатических пространств одной или нескольких областей тела (до 99% – в нижних и верхних конечностях) с инфекционно-воспалительными

явлениями и атрофией кожи. Первичная лимфедема вызвана генетическими аномалиями (гены: FLT4 (VEGFR3), FOXC2 и SOX18, частота проявления ~ 1,15 на 100 тыс. населения). Причины вторичной лимфедемы множественны – инфекции (филяриатоз, Wuchereria bancrofti), травмы, хирургическая лимфаденэктомия или радиационная ирадикация метастазов онкопроцесса, исходы в склерозирование, блокировка «сторожевых лимфоузлов» онко-метастазами. Концептуальная основа прижизненной лимфографии – морфофункциональное учение Ю.И. Бородина о лимфатическом регионе, где периферическая соединительная ткань, паренхиматозные органы регионарные лимфатические узлы – единая функциональная гомеостатическая система. Для точной диагностики требуются различные методы медицинской визуализации с количественными и качественными биомаркерами. Ренгенолимфангиография с контрастированием – инвазивная, сложная и дискомфортная процедура, с возможными осложнениями (как в «классическом» варианте и с использованием РКТ). Лимфосцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ используются для диагностики системных нарушений, но имеют низкое пространственное разрешение и ионизирующее излучение. Ультразвуковая визуализация достаточно информативная, но ограничена глубиной проникновения УЗ-луча. Неинвазивные методы функционального мониторинга лимфатической системы, такие как тонометрия (оценка механического сопротивления ткани), спектроскопия анализа биоимпеданса (оценка внеклеточной жидкости), флюоресцентная визуализация и визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне (NIRF) могут быть полезны для целей скрининга (диспансеризации), но имеют технологические ограничения. В последние 20-30 лет, в связи с развитием высокопольной и сверхвысокопольной МРТ сформировалась технология магнитно-резонансной лимфографии (МРЛ) для визуализации прелимфатических пространств, лимфатических сосудов и лимфоузлов. Базовая технология неинвазивная и безконтрастная (лимфа имеет высокий МР-сигнал на T2-WI). Технологически МРЛ дает информацию о лимфоидной ткани, содержании жира и свободной жидкости (лимфы). Имеются технологии МРЛ с прямым и/или непрямым (интерстициальным)

введением контрастного препарата: Gd-содержащих соединений (увеличивающих интенсивность сигнала на T1-WI), ферментных препаратов повышающих проницаемость сосудов или физиологического раствора (что увеличивает интенсивность сигнала на T2-WI). Поскольку Gd-содержащие контрастные препараты имеют побочные эффекты (пусть и незначительные), то неконтрастная МРЛ является перспективным многообещающим методом.

Цель работы – анализ визуализационных биомаркеров магнитно-резонансной лимфографии (МРЛ) в клинике.

Материалы и методы. Структуры лимфатической системы в норме и при патологии; цифровые томограммы выполнены на МРТ-сканерах GE Discovery MR750W 3.0T (ФГБНУ «НИИФФМ») и PHILIPS Achieva Nova Dual 1.5T (ФГБУН «МТЦ» СО РАН), с мощными градиентами от 20-40 мТл/м и скоростью нарастания до 80-120 мТл/м/мс. Многоэлементные катушки для тела, катушки для исследования нижних и верхних конечностей, с большим анатомическим охватом и высоким соотношением сигнал/шум. МРТ-технологии с дифференциацией тканевого и жидкостного компонента. Постобработка изображений с параллельной прицельной визуализацией, фильтрацией МР-сигнала, с формированием 3D объектов, кино-петель, динамических кривых контрастирования, мультипланарной реконструкции, линейная и объемная биометрия, морфовизуализационное и визуализационно-клиническое сопоставление.

Результаты и обсуждение. Положительный результат ранней МРЛ влияет на результат и прогресс лечения, и помогает предотвратить вторичный фиброз и инфицирование, а чувствительность и специфичность МРЛ достигает 90-95% при визуализации крупных лимфатических коллекторов и лимфатических узлов [1]. МРЛ без контрастного вещества представляет собой трехмерную изовоксельную последовательность с разрешением порядка 600-1000 микрон, сильно взвешенная по T2 с технологией подавления жира, в том числе и технологии типа MYUR, MYELO, FIESTA, когда на томограммах гасятся все структуры, кроме свободной жидкости. Аналогичная трехмерная последовательность, но взвешенная по T1, как с подавлением жира, так и без оного, в безконтрастном режиме низкоинформативна. МРЛ с контрастными препаратами – актуальная технология для работы на

среднепольных томографах и на 1,5-тесловых сканерах. Способы введения контрастных препаратов могут быть как внутривенными, так и интралимфатическими (в лимфатические сосуды или коллекторы, интранодулярно), так и интерстициальными (внутрикожно, подкожно, субфасциально). В этих ситуациях могут быть использованы соединения гадолиния, железа, марганца, кобальта (с внеклеточным распространением), физиологический раствор, ферментные препараты, меняющие проницаемость сосудов микро-циркуляторного русла. МРТ-технологии при этом должны быть соответственными – Т1-ВИ для контрастов-парамагнетиков, Т2-ВИ для контрастов магнетиков, MYUR, MYELO, FIESTA – для свободной жидкости. МРЛ с использованием контрастных препаратов позволяет выполнить дифференциацию между лимфатическими сосудами и паравазальными жидкостными пространствами, расширяющимися при ситуации лимфо-венозной недостаточности. В этом случае есть смысл рассматривать паравазальные пространства как структуры, параллельные лимфатическим, обеспечивающих адаптивно-патологическое депонирование «избытка» жидкости, фильтрующийся через стенки пораженных венозных и артериальных сосудов. Хотя надо отметить, что паравазальные патологические депо жидкости прекрасно визуализируются МРЛ и без применения контрастных средств. МРЛ в режимах кино-МРЛ (в реальном времени) и 3D-МРЛ (с последующей обработкой изображений) позволяет выявлять низкочастотные перистальтические движения лимфоколлекторов, паспортизировать их ход, выявлять их патологические изменения (избыточную извитость при атеросклерозе, расширения и лакуны при лимфоаденоматозе и лимфедеме, «блокирование» при развитии иммунно-воспалительных и метастатических онкологических процессах). МРЛ высокого разрешения с использованием прицельногой параллельной визуализации позволила расширить понятие «лимфоаденопатии», понимая под этим не только линейные и объемные увеличения лимфоузлов, но и их микро-макроструктуру (соотношение жидкостного компонента, лимфоидной ткани, геморрагического и онкометастатического контента). Что касается размеров, то при их анализе необходимо различать поперечные и продольные размеры: диагностическим маркером является именно

поперечный размер. Учитывая, что размеры, контуры и структура лимфатических узлов порядка 2~5 мм адекватно визуализируется, в клинические заключения необходимо вводить понятие регионарной нормы размеров лимфатических узлов. Необходимо учитывать, что в норме воротный синус у лимфоузлов верхней половины тела локализуется по боковому контуру органа, а у лимфоузлов нижней половины туловища – по нижнему полюсу, но объем воротного синуса не может быть в норме больше ¼ общего объема лимфоузла. Дифференцировать типы лимфоаденопатий можно по следующим признакам (биомаркерам): *отечный (отечно-кистозный) тип* – большую часть объема лимфоузла составляют расширенные синусы, что формируется при отечно-застойных изменениях в регионе дренирования и/или при начальной стадии иммунного ответа (при тромбировании воротного синуса); *отечно-гипертрофический (реактивно-воспалительный) тип* – увеличение размера за счет накопления лимфы и клеточных элементов, типично для лимфоаденита (и/или в развернутой фазе формирования иммунного ответа); *гипертрофический (гематоонкологический) тип* – размеры лимфоузла увеличиваются за счет лимфоидного компонента (при минимальном жидкостном компененте и с признаками генерализованного процесса); *гиперпластический и отечно-гиперпластический (неопластический) тип* – в структуре увеличенного и/или отечного лимфоузла визуализируется метастатический очаг онко-ткани (размером от 2-3 мм его уже можно дифференцировать). Вариант с субтотальным и тотальным замещением онко-тканью сейчас обозначается как «сторожевой» лимфоузел (SLN); *склеротический тип* – часто встречающийся исход различных патологических процессов в виде склерозирования и относительного увеличения капсульно-трабекулярного аппарата с обеднением лимфоидных структур (наиболее типично – в хронической фазе воспалительного процесса), можно выделить *отечно-склеротический* вариант при параллельном накоплении избыточной жидкости (например, при некоторых вариантах первичной лимфедемы); и *липидно-склеротический* вариант при замещении жировой тканью воротной зоны и с сегментацией лимфоузла (при дисметаболических состояниях и постирадикации онкологических процессов). Морфо-функциональные выводы при

исследовании лимфатической системы можно сделать при контрастной МРЛ. При внутривенном болюсным Gd-контрастным усилением можно диагностировать ситуацию ”дефицита притока” [Ю.И. Бородин], когда контраст попадает в лимфоузел по питающим его кровеносным сосудам и в динамике обнаруживается в выносящих лимфатических сосудах и коллекторах. Это, например, связано с постирадикационным склерозированием регионарных лимфоузлов. В лимфоонкологических ситуациях непрямая интерстициальная МР-лимфография с Gd-контрастным препаратом или с «коктейлем» из лидазы с физраствором (в виде депо за 1,5-2 часа до исследования) при формировании сторожевого лимфоузла (SLN) показывает ситуацию «дефицита оттока» [Ю.И.Бородин], когда тканевое депо и приносящие лимфатические сосуды четко визуализированы, а в лимфоузле и выносящих лимфатических сосудах контраста практически нет. МРЛ в любом варианте визуализирует структуру фасциального каркаса и объем свободной жидкости в межуточном пространстве, вдоль фасциальных футляров и их отростков, зоны «пропитывания» жировой ткани (подкожно-жировой клетчатки, межмышечных и субсерозных клетчаточных пространств), а также в периваскулярных пространствах кровеносных сосудов и в серозных полостях грудной, брюшной, тазовой полости, в полостях суставов. При флеботромбозе и атеросклерозе вен МРЛ работает как селективная МРТ-венография (показывая зоны патологического изменения стенок вен). К сожалению, МР-ангиография имеет невысокую разрешающую способность, хотя УЗИ-технология позволяет делать дуплексное сканирование сосудов соматических лимфоузлов (в пределах глубины прохождения УЗ-луча). МРЛ в кино-режиме со скважностью визуализации от 5-15 секунд дает представление о функциональном состоянии лимфатических коллекторов – наличие перистальтики указывает на сохранность сократительной способности стенок коллектора.

Выводы. Высокопольная безконтрастная МРЛ имеет четкие биомаркеры клинико-морфологических и клинико-функциональных соотношений при диагностике широкого круга патологий, включая лимфедему – хроническое заболевание с накоплением лимфы (жидкости, богатой белком) в интерстициальном пространстве. В

перспективе МРЛ-исследования позволят моделировать дренажную функцию и анатомию лимфатических узлов, сосудов и коллекторов с учетом массопереноса жидкости и клеток. Метод неконтрастной МРЛ повышает точность диагностики и обеспечивает надежные биомаркеры ответа на лечение. Основные ограничения неконтрастной МРЛ: она не дает информации о характеристиках динамики лимфатического потока, но использование контрастных препаратов (контрастная МРЛ) позволяет оценивать функциональные характеристики переноса жидкости в лимфатических узлах и коллекторов.

Литература:

1. Mitsumori LM, McDonald ES, Neligan PC, Maki JH. Peripheral Magnetic Resonance Lymphangiography: Techniques and Applications. *Techniques in Vascular Interventional Radiology*, 2016, 19, 262-272. doi: 10.1053/j.tvir.2016.10.007.

Ключевые слова: магнитно-резонансная лимфография; биомаркеры; лимфатические узлы и сосуды; лимфатические коллекторы; лимфоаденопатия; лимфедема.

Дополнительная информация: Работа выполнена благодаря поддержке коллективов лабораторий магнитно-резонансной томографии ФГБНУ «НИИФФМ» и ФГБУН «МТЦ» СО РАН.

СОРБЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ФИЗИЧЕСКОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ САНАЦИИ

Летягин А.Ю., *Рачковская Л.Н., Шурлыгина А.В., Рачковский Э.Э., Котлярова А.А., Королев М.А.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия

noolit@niikel.ru

Введение. В последние 40 лет получило широкое признание сорбционная терапия, включающая как сорбционную детоксикацию организма с помощью экстракорпоральной перфузии биологической жидкости через колонку с сорбентом, так и энтеральное и аппликационное применение сорбентов [1]. Среди сорбционных

технологий энтеросорбция занимает большое место в коррекции значительного количества патологических состояний, сопровождающихся как эндо-, так и экзоинтоксикацией. Сорбенты, благодаря своей адсорбционной активности, вызывают направленную трансформацию внутренней среды организма, ведущую к функциональным санационным преобразованиям, и в конечном итоге – к восстановлению общей реактивности организма в экстремальных условиях и при развитии патологии. Изучению саногенного действия сорбентов разного состава и качества посвящены многие труды морфологов, патологов, клиницистов. Медицинская практика предъявляет к научным разработкам все более высокие и дифференцированные требования, и поэтому сорбенты остаются предметом научного поиска, изучения и технологических разработок. Перспективным видится направление, когда энтеросорбенты могут выступать не только в роли детоксикантов, но и одновременно в роли дозаторов лекарств в организм человека по мере продвижения сорбента по желудочно-кишечному тракту [2]. Это особенно важно, когда действующими веществамитаких лекарственных препаратов являются быстро всасывающиеся молекулы, способные при быстром повышении концентрации в крови и/или лимфе вызвать побочные эффекты. Таковым является нормотимик литий [3], широко применяющийся (в виде лития карбоната) для нормализации психоэмоционального статуса и при лечении аффективных расстройств. По этому принципу работает литийсодержащий сорбентный препарат, в котором соединение лития иммобилизовано путем физической адсорбции на поверхности сорбента с определенной структурой. Такая технология позволяет сохранить активность иммобилизованного активного вещества в течение продолжительного времени, создавая местное «депо» активного вещества с его постепенной десорбцией с поверхности сорбента – дозатора (носителя) для достижения терапевтической дозы во внутренней среде организма.

Цель работы – исследование физико-химических и биологических свойств литийсодержащего сорбента на основе лития цитрата, оксида алюминия и полидиметилсилоксана в сравнительном аспекте с лекарственным средством – лития карбонатом.

Материалы и методы. Использовали литийсодержащий сорбент на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана Al_2O_3-Li@ПДМС и для сравнения – сорбент без лития Al_2O_3@ПДМС. Литийсодержащий сорбент $A1_20_3$-Li@ПДМС получали иммобилизацией четырехводного цитрата лития путем физической адсорбции на поверхности гидрофильно-гидрофобного пористого сорбента Al_2O_3@ПДМС при комнатной температуре. После процедуры сушки (не выше 200^0C) сорбенты исследовали при помощи физико-химических методов. Для получения сорбентов использовали пористый оксид алюминия (γ-$A1_20_3$) с размерами частиц 0,1 мм, с преимущественным размером пор 10-100 нм (АО «Катализатор», Новосибирск, Россия) и кремнийорганический полимер полидиметилсилоксан (ПДМС), как связующий компонент с гидрофобными свойствами. Использованный полимер – водная эмульсия полидиметилсилоксана $(CH_3)_3$-Si-O-$(Si(CH_3)_2$-O)n-$Si(CH_3)_2$-O-$Si(CH_3)_3$ (ООО «Пента», Новосибирск, Россия) с молекулярной массой 18000-19000 и диаметром частиц до 60 мкм. В качестве источника лития применяли четырехводный лития цитрат (ЗАО «АлтайФарм», Новосибирск). В качестве препарата сравнения для литийсодержащего сорбента использовали лекарственное средство – лития карбонат (ЗАО «АлтайФарм», Новосибирск). Дозы карбоната лития (препарата сравнения) по содержанию лития были сопоставимы с дозами в Al_2O_3-Li@ПДМС. Пористую структуру образцов оценивали стандартно – по величине удельной поверхности (S), по объему и размеру пор, определяемых из экспериментальных изотерм сорбции азота [4]. Содержание лития в литийсодержащем сорбенте (0,5%) определяли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой [5]. Адсорбционную активность образцов оценивали по отношению сорбции красителя метиленового голубого (λ=664 нм) на спектрофотометре (ApelPD-303UV, Япония). При изучении биологических свойств сорбентов использовали мышей линии CBA/CaLac (самцы массой тела 20-25 г). Оценивали влияние препаратов на реакцию поведенческого отчаяния, которая позволяет судить о влиянии веществ на аффективные состояния; влияние препаратов наагрессивное поведение в условиях методики немотивированной агрессии; на физическую работоспособность в

условиях принудительного плавания с грузом в 10% от массы тела животного, которое кроме того, что оно характеризует физическую работоспособность и адаптацию к физическим нагрузкам, позволяет судить о значении аффективных состояний в обеспечении работоспособности. При изучении биологических свойств литийсодержащего сорбента в сравнении с препаратом лития карбоната и сорбентом без лития использовали стандартные методики и протоколы, применяемые при доклинических исследованиях лекарственных препаратов [6]. В качестве группы контроля использовали интактных животных. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента при $P<0,05$ (пакет программ Statistica7).

Результаты и обсуждение. Литийсодержащий сорбент $A1_20_3$-Li@ПДМС – это порошок белого цвета с размером частиц 0,1 мм. Для сорбентов определяли текстурные параметры, которые приведены в таблице 1. Из таблицы видно, что модифицированный сорбент и сорбент без лития не отличаются по параметрам пористой структуры – по величине удельной поверхности и объему пор, что свидетельствует о равномерности распределения соединения лития на поверхности. Литий в тестовом эксперименте при контакте с водой в течение 30 мин высвобождается с поверхности на 45,9%.

Таблица 1. Физико-химические свойства исследованных сорбентов с размером сферических частиц 0,1 мм

Образец	Li, %	Sуд., $м^2/г$	$V_{\Sigma пор}$, $см^3/г$	Сорбция МГ, мг/г	Высвобождение Li за 30 мин в водный р-р, %
$A1_20_3$-Li @ПДМС	0,5	153,2	0,26	20,9	45,9
Al_2O_3@ ПДМС	-	153,5	0,26	5,5	-

Примечание: приведенные значения параметров – средние по трем образцам. Обозначения: Li – литий; Sуд. – величина удельной поверхности, $м^2/г$; Vпор – объем пор, $см^3/г$; МГ – величина адсорбции образца красителя метиленового голубого, мг/г; выход Li, % – высвобождение лития с поверхности за 30 мин контакта с водой при 37^0C.

Для исследования влияния препаратов на реакцию *поведенческого отчаяния* использовали тест Порсолта [7, 8]. Тест основан на наблюдении за поведением мышей в неизбегаемой стрессовой ситуации – при помещении в цилиндры с водой. После ряда активных попыток избавления, животные замирают в характерной позе, называемой «реакцией поведенческого отчаяния». Длительность иммобилизации считается критерием депрессивного состояния животных. В эксперименте регистрировали время иммобилизации в первые 6 минут. Считается общепринятым, что сокращение времени иммобилизации в первые 6 минут может служить основанием для прогноза антидепрессивных свойств препаратов. Из таблицы 2 видно, что литийсодержащий сорбент сокращает время иммобильностиво всех исследованных дозах. Лития карбонат показал меньшую эффективность, значимо снижая агрессивную активность только в наименьшей из использованных доз. Показатель при использовании сорбента без лития Al_2O_3@ПДМС остался на уровне показателя в группе контроля.

Таблица 2. Влияние сорбентов на продолжительность реакции поведенческого отчаяния (сек.) у мышей-самцов линии CBA/CaLac (M(m, n=10). Период наблюдения 1-6 минут [7]

Образец	Доза, мг/кг	Показатель, сек
Контроль	Интактные животные	270,6(8,5
Al_2O_3@ПДМС	400	270,7(14,7
Al_2O_3-Li@ПДМС	400	93,5(16,1*
Al_2O_3-Li@ПДМС	2000	153,1(20,3*
Лития карбонат	2,6 мг/кг	177,0(10,2*
Лития карбонат	10,5 мг/кг	235,2(16,1

Примечание: * – достоверность отличия показателя от его значения в группе контрольных животных по критерию Манна-Уитни, при $P<0,05$.

Влияние сорбента Al_2O_3-Li@ПДМС на *агрессивное поведение* животных исследовали по стандартной методике, основанной на появлении актов агрессии по отношению к партнеру при электрическом раздражении лап у грызунов. При этом в течение 2-х минут регистрировали количество драк, укусов, угрожающих поз и латентное время первой драки или латентное время агрессии. После такого тестирования мышам в течение 4-х дней вводили препараты,

на 5-й день через 1 час после введения препаратов мышей снова помещали на электродный пол, обязательно с тем же самым партнером, что и при предварительном тестировании. Регистрировали те жепоказатели, что и в первом случае. Результаты исследования агрессивного поведения в условиях методики немотивированной агрессии показали, что как литийсодержащий сорбент, так и лития карбонат существенно уменьшили количество актов агрессии и увеличили латентное время агрессии. При этом эффект Al_2O_3-Li@ПДМС значимо превосходил активность лития карбоната (табл. 3). Литийсодержащий сорбент при меньшей дозе по литию (в 4 раза) полностью подавил проявления агрессии, в то время как лития карбонат только ограничил их.

Таблица 3. Влияние карбоната лития и литийсодержащего сорбента на агрессивное поведение мышей-самцов линии CBA/CaLac (M(m;n=16)

Группы наблюдения	Латентное время агрессии (с)	Количество схваток
Контроль	28,6(4,4	9,1(1,2
Карбонат лития, 10,5 мг/кг	81,8(5,9*	1,3(0,3*
Al_2O_3-Li@ПДМС, 400 мг/кг	120,0(0*#	0(0*#

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы; # − различия достоверны по сравнению с показателями группы, получавшей карбонат лития по критерию Манна-Уитни, при P<0,05.

Различия между эффектами исследованных Al_2O_3-Li@ПДМС и лития карбоната можно объяснить с точки зрения дозозависимых фармакологических свойств органических и неорганических солей лития, которые традиционно используются для профилактики и лечения многих психических расстройств. Кроме того, особенности эффектов Al_2O_3-Li@ПДМС, вероятно, обусловлены динамикой его десорбции с поверхности сорбента и особенностями детоксицирующих свойств самого сорбента-носителя. В тесте на *физическую работоспособность* (табл. 4) литийсодержащий сорбент Al_2O_3-Li@ПДМС в высоких и средних дозах увеличивал работоспособность в первые два дня исследования и в несколько меньшей степени на 3-й день. Лития карбонат проявлял положительную активность только в минимальных дозах на 2-й и 3-й дни исследования.

Таблица 4. Влияние сорбентов и карбоната лития на продолжительностьплавания (с) мышей-самцов линии CBA/CaLac в условиях принудительного плавания (M(m, n=10)

Группы наблюдения	Продолжительность плавания по дням в секундах (с)		
	1 сут	2 сут	3 сут
Контроль	172,0(8,2	149,9(2,2	143,6(1,5
Al_2O_3@ПДМС,400 мг/кг	147,8(6,0*	114,2(4,1*	138,3(4,4
Al_2O_3-Li@ПДМС, 100 мг/кг	155,7(7,2*	150,8(6,6	152,1(4,3
Al_2O_3-Li@ПДМС, 400 мг/кг	300,3(24,1*	302,7(16,2*	199,1(20,1
Al_2O_3-Li@ПДМС, 2000 мг/кг	248,6(19,8*	243,2(20,2*	183,4(23,2
Карбонат лития,2,6 мг/кг	172,3(23,3	227,5(26,0*	224,3(28,2*
Карбонат лития,10,5 мг/кг	185,1(26,7	164,9(25,4	169,9(17,5

Примечание: * – значение достоверно отличается от группы контроля по критерию Манна-Уитни, при $p<0,05$.

Из таблицы 4 следует, что сорбент Al2O3@ПДМС в 1-2 сутки снижает физическую выносливость (на 3-и сутки ситуация восстанавливается), литийсодержащий сорбент Al_2O_3-Li@ПДМС с дозой лития 100 мг/кг имеет аналогичное действие. Однако Al_2O_3-Li@ПДМС с дозировками 400 и 2000 мг/кг повышает физическую выносливость по сравнению с контрольной группой, а в сравнении с литием карбонатом – повышает выносливость 1,7 раза в первый день и в 1,3 раза – на второй день (на 3-й день практически идентичный эффект). При сравнении с сорбентом без лития (Al_2O_3@ПДМС) литийсодержащий сорбент в дозе 400 мг/кг повышает работоспособность животных в 2 раза в первый день, в 2,6 раза – на второй день, в 1,4 раза – на третий день тестирования.

Выводы:

1) Литийсодержащий сорбент Al_2O_3-Li@ПДМС с пролонгированным высвобождением лития проявляет в большей степени антидепрессивные свойства по сравнению с литием карбонатом (Тест Порсолта).

2) Литийсодержащий сорбент Al_2O_3-Li@ПДМС с пролонгированным высвобождением лития подавляет агрессию полностью

с меньшей дозировкой по литию, в то время как лития карбонат лишь частично ее снижает (в тесте немотивированной агрессии).

3) Литийсодержащий сорбент Al_2O_3-Li@ПДМС с пролонгированным высвобождением лития более эффективно повышает физическую выносливость по сравнению с препаратом сравнения (лития карбонатом) и сорбентом без лития.

4) Литийсодержащий сорбент Al_2O_3-Li@ПДМСс пролонгированным высвобождением лития целесообразно исследовать как реального кандидата для включения в программы физической и психологической санации.

Литература:

1. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Летягин А.Ю. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. Успехи современной биологии. 2014; 134: 236-248.
2. Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Протекторные свойства сорбентов, возможности применения в лимфологии. Лимфология / под ред. Бородина Ю.И., Коненкова В.И., Любарского. М.С. Новосибирск: Изд. «Манускрипт». 2012: 1063-1094.
3. Бородин Ю.И., Робинсон М.В., Дарнева И.С., Рачковская Д.Н., Королев М.А., Летягин А.Ю. Соединения лития в биологии и медицине. Новосибирск: ФГБНУ НИИКЭЛ – ООО ФК «Санат».2016: 50.
4. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. Москва: Мир. 1984: 310.
5. Томпсон М., Уолш Д.Н. Руководство по спектрометрическому анализу с индуктивно-связанной плазмой. М.: Недра. 1988: 288.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К. 2013: 944.
7. Коненков В.И., Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю., Суслов Н.И., Шурлыгина А.В., РобинсонМ.В., КоролевМ.А., КотлярованА.А., ПоповаТ.В., РачковскийЭ.Э., Поветьева Т.Н., Шилова И.В., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Кульпин П.В. Влияние нового лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата,

полиметилсилоксана и оксида алюминия на адаптацию животных к физическим нагрузкам, социальную адаптацию и агрессивное поведение. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019; 82 (1): 3-7.
8. Porzolt RD, Bertini A, Jare M. Pharmacological model of depression. Arch. Jut. Pharmacodyn. 1977: 229: 327.

Ключевые слова: литийсодержащий сорбент; оксид алюминия; полидиметилсилоксан; безопасность; депрессия; агрессия; выносливость.

Дополнительная информация: Работа выполнена по гранту №14.N08.12.1041.

ЛИЗАТ ТРОМБОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

[1,2*]Лыков А.П., [1,2]Суровцева М.А., [1,2]Ким И.И., [1,2]Бондаренко Н.А., [1]Смагин М.А., [1]Демура А.Ю., [1,2]Повещенко О.В.
[1]Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия; [2]Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н.Мешалкина МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия
aplykov2@mail.ru

Введение. Заживление раневых дефектов кожи представляет собой комплекс событий, включающих воспаление, ангиогенез и реорганизацию межклеточного матрикса. В данный процесс вовлечены различные типы клеток, включая фибробласты кожи, ростовые факторы и цитокины. Нарушения процессов репарации / регенерации кожных дефектов способствуют формированию длительно незаживающих язвенных дефектов кожи [1]. Основными причинами возникновения трофических язв являются патология периферических артерий, венозная недостаточность и ангиопатии при сахарном диабете [2]. Для длительно незаживающих язв характерна тенденция к рецидивам, увеличения площади язвенных дефектов, низкая эффективность традиционных способов лечения, снижение качества жизни, смертность, что диктует поиск новых

альтернативных способов лечения, включая и компоненты крови, в том числе и обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП). ОТП нашла свое применение в регенеративной медицине как альтернативный источник ростовых факторов и цитокинов, вовлеченных в процесс репарации / регенерации поврежденных органов и тканей [3]. Источником цитокинов и ростовых факторов, в том числе и фактора роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующего ростового фактора-бета (TGF-β), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), инсулиноподобного фактора-1 (IGF-1), эпидермального фактора роста (EGF), в тромбоцитах являются альфа-гранулы [4]. Нами показано, что как обедненная тромбоцитами плазма, так и ОТП от больных с трофическими язвами на фоне сахарного диабета 2 типа существенно угнетает пролиферацию и миграцию фибробластов дермы человека, костномозговых мезенхимных стволовых клеток человека и клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 *in vitro* [5]. В тоже время, сочетание традиционных способов лечения с инъекциями аутологичной ОТП у больных с трофическими язвами нижних конечностей различного генеза способствует ускорению процессов заживления раневого дефекта [6].

Цель работы – изучение терапевтического потенциала лизата тромбоцитов (ЛТ) при длительно незаживающих трофических язвах различного генеза.

Материалы и методы. Исследование проведено у 30 больных с длительно незаживающими язвами нижних конечностей (19 больных с синдромом диабетической стопы и 11 больных с патологией периферических артерий и венозной) в соответствии с принципами Хельсинской декларации и после получения информированного согласия. По возрастному аспекту исследуемые пациенты существенно не отличались (от 41 до 81 года в группе больных синдромом диабетической стопы и от 65 до 82 лет в группе больных с трофическими язвами сосудистого генеза). Критерии включения в исследование: длительность не заживления раневого дефекта кожи более 4 недель, локализация в области нижних конечностей, размер язвенного дефекта от 0,5 см^2 до 75 см^2. Больные

были разделены на 4 группы: 1-я группа – традиционное лечение синдрома диабетической стопы (СДС), 2-я группа – сочетание традиционного лечения СДС с инъекциями ЛТ, 3-я группа – традиционное лечение больных с трофическими язвами сосудистого генеза (ТЯ) и 4-я группа – сочетание традиционного способа лечения ТЯ с инъекциями ЛТ. ЛТ получали в 2 этапа из периферической венозной крови больных. На первом этапе получали ОТП с использованием специализированных пробирок (Плазмолифтинг, Россия) осаждением при 3800 оборотов в минуту в течение 6 минут. Далее полученную плазму с тромбоцитами переносили в центрифужные пробирки для получения осадка тромбоцитов осаждением при 3500 оборотов в минуту в течение 15 минут. На втором этапе осадок тромбоцитов в 1 мл аутологичной плазмы подвергали двум циклам заморозки/разморозки с последующей фильтрацией для удаления обломков тромбоцитов. Полученный ЛТ смешивали с остальной частью аутологичной плазмы, фасовали, одну часть использовали в день приготовления ЛТ, остальные части хранили при -70°С до использования. Перед повторными курсами инъекции ЛТ размораживали при 37°С. Схема лечения для всех пациентов включала: удаление некротических масс из раневого дефекта кожи нижних конечностей, антибактериальную терапию, коррекцию гликемии, альфа-липоевую кислоту и сулодексид. Дополнительно части больным с СДС и ТЯ по периметру язвенного дефекта вводили 3-4 мл аутологичного ЛТ, дважды с интервалом 5-7 дней. Терапевтический потенциал ЛТ оценивали по изменению площади язвенного дефекта кожи нижних конечностей в динамике на 10-14, 90 и 180 сутки. В ЛТ определяли уровни IGF-1 и нейротрофического фактора (Human Free Brain-Derived Neurotrophic Factor) с использованием наборов R&D systems, общего коллагена (Total Collagen), виментина (Human Vimentin) и фибронектина (Fibronectin) с использованием наборов фирмы Abcam, стромального фактора 1 альфа (Human SDF-1a/CXCL 12A) с использованием набора фирмы Thermo Scientific, растворимой молекулы клеточной адгезии (Human ICAM-1) с использованием набора фирмы eBioscience, фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α),

VEGF и эритропоэтина (EPO) с использованием наборов фирмы Вектор-Бест согласно рекомендаций производителей. Содержание стойких метаболитов NO в ЛТ определяли с использованием реактива Грисса. Статистический анализ данных проведен с использованием пакета Statistica 10.0 for Windows. Нормальность распределения полученных данных проводили по w-критерию Шапиро-Уилкса, данные представлены в виде средней и стандартного отклонения, статистическая значимость различий между группами проводилась с использованием ANOVA с поправкой Бонферрони (Bonferroni post hoc test), корреляционные связи между параметрами устанавливали по Спирмену.

Результаты и обсуждение. Среди больных с СДС сочетанное стандартное лечение и инъекции ЛТ по периметру язвенного дефекта получили 14 человек (опытная группа СДС) и 5 больных с СДС получили только стандартное лечение (группа сравнения СДС), а среди больных с ТЯ сочетание стандартного лечения с инъекциями ЛТ по периметру язв получили 6 человек (опытная группа ТЯ) и 6 человек только стандартное лечение (группа сравнения ТЯ). По возрасту больные СДС из обеих групп значимо не различались (65,36±10,39 лет и 65,2±9,65 лет соответственно опытная группа СДС и группа сравнения СДС; $p>0,05$). Также не выявлено различий по возрасту среди групп больных с ТЯ (72,8±7,26 и 79,17±3,31 лет соответственно опытная группа ТЯ и группа сравнения ТЯ; $p>0.05$). По количеству тромбоцитов существенных различий в группах больных СДС не выявлено (624,21±123,46 х 10^6/мл и 622,0±108,84 х 10^6/мл соответственно опытная группа СДС и группа сравнения СДС; $p>0,05$). В тоже время, выявлены значимые различия по количеству тромбоцитов среди больных с ТЯ (466,4±170,68 х 10^6/мл и 779,33±103,43 х 10^6/мл соответственно опытная группа ТЯ и группа сравнения ТЯ; $p<0,05$). Об эффективности ЛТ при трофических язвах различного генеза судили по изменению площади дефекта кожи в области нижних конечностей. В группы, получивших дополнительные инъекции ЛТ к традиционной терапии трофических

язв нижних конечностей были включены больные с обширными язвенными дефектами, что повлияло на динамику эпителизации раневой поверхности. Так, исходно в опытной группе СДС площадь язв в среднем составила 6,96±7,21 см^2, а в группе сравнения СДС 1,5±1,68 см^2. На момент выписки в опытной группе СДС площадь язв составила 3,64±3,26 см^2, 1,79±2,37 см^2 и 0,46±0,72 см^2, а в группе сравнения СДС 0,75±1,5 см^2, 1,0±2,0 см^2 и 0,25±0,5 см^2 соответственно на 10-14, 90 и 180 сутки. Исходные площади язв нижних конечностей в опытной группе ТЯ составили 6,2±4,15 см^2 и 3,7±2,39 см^2 в группе сравнения ТЯ. В динамике площадь язв в опытной группе составила 2,42±0,91 см^2, 2,44±1,72 см^2 и 1,9±1,51 см^2, а в группе сравнения ТЯ 2,01±1,55 см^2, 1,1±1,75 см^2 и 0,45±1,51 см^2 соответственно на 10-14, 90 и 180 сутки. Показана большая эффективность ЛТ на 180 сутки у больных с СДС по сравнению с больными с ТЯ ($p<0,05$). В среднем уровень эпителизации язвенных дефектов нижних конечностей в группе сравнения СДС достигал 80%, а в опытной группе СДС 96% к концу наблюдения. В группе сравнения ТЯ уровень эпителизации язвенных дефектов достигал 87%, в то время как опытной группе ТЯ отмечена меньшая выраженность эпителизации язвенных дефектов, что стало следствием рецидива у одного больного. Полученные нами результаты влияния ЛТ на динамику заживления трофических язв не противоречат литературным данным. Так, по данным мета-анализа использование ОТП улучшает заживление язв при СДС [7]. В нашем случае в качестве терапевтического агента используется не ОТП, а аутологичная плазма обогащенная продуктами альфа-гранул тромбоцитов, которые выходят из клеток при их разрушении заморозкой/разморозкой, а также при инъекциях ЛТ в пери-язвенную зону не попадают тромбоциты и не происходит чрезмерной активации воспаления вокруг язвенного дефекта кожи нижних конечностей, обусловленных гибелью попавших в ткань кожи тромбоцитов. Клиническая эффективность ЛТ существенно зависит от ее содержимого. Нами проведено исследование уровней ростовых факторов, цитокинов, стойких метаболитов оксида азота и

компонентов внеклеточного матрикса в ЛТ больных СДС и ТЯ. По уровням ростовых факторов среди больных существенных различий не выявлено, за исключением уровней VEGF (658,8±57,5 пг/мл и 604,1±29,9 пг/мл соответственно в опытной группе СДС и группе сравнения СДС; $p<0,05$) и уровней EPO (95,9±18,4 мМЕ/мл и 66,62±15,23 мМЕ/мл соответственно опытная группа ТЯ и опытная группа СДС; $p<0,05$). Также выявлены значимые различия в уровнях стойких метаболитов NO (14,5±3,7 мкМ/мл и 19,4±3,8 мкМ/мл соответственно опытная группа СДС и группа сравнения СДС), коллагена (4,43±1,76 мкг/10 мкл и 6,44±1,48 мкг/10 мкл соответственно опытная группа СДС и группа сравнения СДС) и ICAM-1 (359,6±69,8 нг/мл и 464,4±108,6 нг/мл соответственно опытная группа СДС и опытная группа ТЯ). О наличие в ОТП PDGF-AA, IGF-1, TGF- FGF сообщается в работе авторов и их роли в заживлении трофических β, EGF и язв. Между уровнями фибронектина, IGF-1, коллагеном и площадью язвенных дефектов в опытной группе СДС выявлена взаимосвязь ($Rs=-0,58$; $Rs=0,55$ и $Rs=-0,56$; $p<0,05$ соответственно). В основной группе ТЯ выявлена взаимозависимость уровней виментина, фибронектина, BDNF, ICAM-1, коллагена и SDF-1α ($Rs=0,92$; $Rs=0,89$; $Rs=-0,89$; $Rs=-0,59$; $Rs=-0,89$ и $Rs=-0,89$; $p<0,05$ соответственно).

Выводы:

1) Инъекции аутологичного лизата тромбоцитов при трофических язвах различного генеза способствует эпителизации длительно незаживающих язв нижних конечностей.

2) Между уровнями ростовых факторов, компонентов внеклеточного матрикса и площадью язвенных дефектов выявлены разнонаправленные взаимосвязи.

Литература:

1. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 2 Role of Growth Factors in Normal and Pathological Wound Healing Therapeutic Potential and Methods of Delivery. *Adv. Skin Wound Care*. 2012; *2*5.

https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000418541.31366.a3.
2. Brouwer RJ, Lalieu RC, Hoencamp R, van Hulst RA, Ubbink DT. A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *J. Vasc. Surg.* 2020; 71, 682-692. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.07.082.
3. Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets.* 2018; 29, 556-568. https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1430357.
4. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disorders.* 2018; 4, 18-24. https://doi.org/10.1159/000477353.
5. Lykov AP, Surovtseva MA, Poveshchenko OV, Bondarenko NA, Kim II, Yankaite EV. Evaluation of the Effect of Plasma from Patients with Trophic Ulcers on the Function of Dermal Fibroblasts, Mesenchymal Stem Cells, and Endothelial Cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 169, 558-563, https://doi.org/10.1007/s10517-020-04929-z.
6. Smagin MA, Shumkov OA, Soluianov MI, Demura AU, Smagin AA, Lykov AP, Nimaev VV, Treatment of torpid trophic ulcers in patients of the older age group. *Adv. Gerontol.* 2020; 33, 373-378. https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.2.022.
7. del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Andia I, Aragón-Sánchez J, Herrera-Ramos E, Iruzubieta Barragán FJ, Serrano-Aguilar P. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2019; 27, 170-182. https://doi.org/10.1111/wrr.12690.
8. Barro L, Burnouf PA, Chou ML, Nebie O, Wu YW, Chen MS, Radosevic M, Knutson F, Burnouf T. Human platelet lysates for human cell propagation. *Platelets*. 2020. https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1849602.

Ключевые слова: трофические язвы; лизат тромбоцитов; терапевтический потенциал; ростовые факторы; компоненты внеклеточного матрикса.

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МЫШЕЙ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗАРАЖЕННЫХ ВИРУСОМ ЛЕЙКОЗА РАУШЕРА, ПРИ ВВЕДЕНИИ ИМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

[1,2]Магер С.Н., [3]Русакова Я.Л., [1]Храмцов В.В., [1*]Агаркова Т.А., [1]Двоеглазов Н.Г., [1]Осипова Н.А.

[1]Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия; [2]Новосибирский государственный аграрный университет, г. Новосибирск, Россия; [3]Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск, Россия

lableucosis@ngs.ru

Введение. Стволовые клетки (гемопоэтические и мезенхимальные) содержатся в мононуклеарной фракции клеток костного мозга. Обладая мультипотентными свойствами, эти клетки могут способствовать замещению дефектов тканей и неоангиогенезу. Кроме того, лимфоидные клетки этой фракции в силу своих морфогенетических способностей могут принимать участие в процессах восстановительной регенерации поврежденных органов и тканей. Предполагается, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) могут напрямую регулировать in vivo такие клетки иммунной системы, как дендритные, Т- и В-лимфоциты и натуральные киллеры. Таким образом, они, возможно, принимают участие в регуляции иммунного ответа in vivo. При системном применении МСК в лечении гемобластозов и вирусных заболеваний сокращаются сроки критической цитопении, более эффективно восстанавливается лимфопоэз, снижается частота развития тяжелых осложнений. Наиболее сложными в плане изучения и как следствие, спорными являются вопросы исследования роли стволовых клеток при использовании их in vivo. Нам представлялось интересным, изучить возможное действие мононуклеарных клеток на экспериментальных животных при развитии вирусного лейкоза Раушера.

Цель работы – изучить динамику показателей периферической крови у мышей BALB/c, при одномоментном введении им вируса лейкоза Раушера и стволовых клеток.

Материалы и методы. Объект исследования – экспериментальная модель вирусного лейкоза Раушера, воспроизведенная на

мышах BALB/c. Все исследования проводились согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» и стандартным операционным процедурам лаборатории. Условия содержания соответствовали стандартам, указанным в руководстве The Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Из экспериментальных животных были сформированы, по принципу аналогов, четыре группы по 20 животных в каждой: 1) группа антиген (АГ) – животных заражали вирусом лейкоза Раушера (1/1000 часть селезенки инфицированной лейкозом Раушера мыши); 2) группа стволовые клетки (СК) – животным вводили суспензию мононуклеарной фракции костного мозга в концентрации $7{,}5x10^5$ клеток в 1мл физиологического раствора; 3) группа антиген+стволовые клетки (АГ+СК) – кроме АГ в указанной дозировке (1/1000 часть селезенки) каждому животному вводили суспензию мононуклеаров в той же концентрации ($7{,}5x10^5$ клеток в 1 мл физиологического раствора) и 4) группа контроля (ЗД) – животным вводили физиологический раствор. Мышам экспериментальных групп вводили соответствующий биоматериал одновременно, путем внутрибрюшинной инъекции. Наблюдение за животными продолжалось 11 месяцев (до естественной гибели зараженных животных). Забор крови проводили в утренние часы по методике, разработанной авторами Hemas A., Smith A.J., Solberg P., сотрудниками Forsoksdyrveterinar-tjeneste Laboratory Animal Veterinary Services Vivarium Universitet, Bergen в 1998г, а у нас описанной Степеновой О.И. В крови определяли абсолютное количество эритроцитов, лейкоцитов в камере Горяева, проводили подсчет лейкограммы стандартными лабораторными методами. Статистическую обработку полученных данных проводили методом подсчета средних арифметических (M), стандартных ошибок (m). Уровень значимости различий вариационных рядов оценивали параметрическим t-критерием Стьюдента.

Результаты и обсуждение. После инфицирования вирусом Раушера мы наблюдали достоверное уменьшение количества эритроцитов в группе АГ по сравнению с контрольной группой (ЗД) через 2 месяца в 1,86 раз и через 11 месяцев наблюдения в 2,49 раз. Кроме того, в терминальную стадию (11 месяцев) у животных группы АГ по сравнению с показателями в 2 месяца после заражения обнаружено достоверное уменьшение количества

эритроцитов. Количество лейкоцитов в группе АГ через 2 месяца уменьшилось в 1,95 раз по сравнению с контролем. Через 11 месяцев количество лейкоцитов в группе АГ увеличилось, и разница с контрольными значениями перестала быть достоверной. В группе СК в терминальный период произошло достоверное увеличение количества эритроцитов; количество лейкоцитов оставалось близким к контрольным значениям в течение всего периода наблюдения. В группе АГ+СК в гиперпластический период выявилось снижение количества эритроцитов в 2,8 раз по сравнению с контролем; в терминальном периоде количество эритроцитов в этой группе увеличилось почти в 2 раза (в отличие от группы АГ), но, по сравнению с контрольными значениями, оставалось сниженным. Кроме того, в группе АГ+СК в терминальном периоде отмечалось увеличение количества лейкоцитов в 1,9 раз по сравнению с контролем (и в 2,9 раз по сравнению с АГ). В лейкограмме животных группы АГ через 2 месяца появились юные клетки, что на фоне уменьшения содержания общего количества лейкоцитов свидетельствует об интенсивном пролиферативном процессе в организме зараженных мышей. Количество нейтрофилов увеличилось в 2 раза по сравнению с контролем, при этом отмечался дегенеративный сдвиг влево (индекс составил 0,3). Количество лимфоцитов уменьшилось в 2,2 раза по сравнению с контрольными значениями. Через 11 месяцев количество юных клеток уменьшилось до 0,78%. Отмечалась нейтропения, дегенеративный сдвиг увеличился до 1,3, при этом мы наблюдали лимфоцитопению, моноцитоз и эозинофилию. В лейкограмме животных группы СК через 2 месяца наблюдалось увеличение количества эозинофилов в 5,8 раз, палочкоядерных нейтрофилов в 15,8 раз и моноцитов в 12,8 раз по сравнению с контролем. В терминальном периоде количество эозинофилов не имело достоверных отличий от контрольных значений, количество палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов оставалось повышенным, количество лимфоцитов уменьшилось в 1,6 раз. Индекс сдвига не превышал 0,2. В лейкограмме животных группы АГ+СК как в гиперпластическом, так и в терминальном периоде наблюдения произошло значительное увеличение палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов по сравнению с

контролем; а также уменьшилось количество лимфоцитов. Индекс сдвига не превышал 0,3.

Выводы:

1) Инфицирование ВЛР мышей BALB/c вызывает нарастающую анемию и лейкопению в гиперпластический период заболевания.

2) В лейкограмме крови отмечается увеличение дегенеративного сдвига влево до 1,3, уменьшение количества лимфоцитов более чем в 2 раза через 2 месяца после инфицирования.

3) Введение мышам мононуклеарных стволовых клеток через 2 месяца сопровождалось значимым эритроцитозом, увеличением количества эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов. В терминальный период количество эозинофилов снизилось до контрольных значений, а лимфоцитов уменьшилось в 1,6 раз, а уровень палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов оставался повышенным.

4) Под действием мононуклеарных стволовых клеток, у инфицированных вирусом Раушера, отмечается увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов, а также угнетение лимфоцитарного ростка, характеризующееся лимфоцитопенией на протяжении всего периода наблюдения.

Литература:

1. Калмыкова Н.В., Александрова С.А. Терапевтическое действие мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток после радиационного воздействия // *Радиационная биология. Радиоэкология*, М.: "Наука". 2016; 2: 117.
2. Лызиков А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы // *Проблемы здоровья и экологии*, Гомельский Государственный Медицинский Университет. 2015; 3(45): 4-8.
3. Поп В.П., Рукавицын О.А. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, М.: ООО "Графика". 2017; 2: 46-69.

Ключевые слова: гематологические изменения; морфологические изменения; экспериментальный лейкоз Раушера; стволовые клетки.

НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА В РЕГИОНЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОСОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

[1,2*]Майбородин И.В., [2]Шевела А.А., [2]Марчуков С.В., [2]Хоменюк С.В, [2]Михеева Т.В., [2]Шевела А.И.

[1]Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины Министерства науки и высшего образования РФ, Институт молекулярной патологии и патоморфологии, г. Новосибирск, Россия; [2]Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия

imai@mail.ru

Введение. Первоначально в литературе было очень много данных о положительном влиянии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) на различные патологические процессы, в том числе и на регенерацию костной ткани [1], но по мере продолжения изучения этой проблемы стали накапливаться результаты о недостатках и побочных эффектах клеточной терапии. Остаются без ответа вопросы относительно безопасности, устойчивости и воспроизводимости действия, эффективности и оптимальных способов применения МСК, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [2]. Был найден более значительный ингибирующий эффект МСК на иммунокомпетентные клетки онкологических пациентов, что создает благоприятные условия для прогрессии опухоли и уклонения ее клеточных элементов от реакций системы иммунитета [3]. Терапия МСК может индуцировать воспалительные реакции. Стимулированные аллогенными МСК мононуклеры периферической крови значительно снижают содержание антивоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1ra, TGF-β1) и увеличивают уровень провоспалительных медиаторов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, SAA (белок-предшественник амилоида), также возрастает процент CD14+ клеток, по сравнению с мононуклеарами после воздействия липополисахаридом, но без активации МСК [4]. Введение мышам МСК на фоне экспериментального гепатита В увеличивало экспрессию генов

вируса и его репликацию in vivo вследствие супрессии активности и цитотоксических функций натуральных клеток-киллеров in vivo и in vitro, а также рецепторов для их активации в печени. В связи с этим не исключено увеличение продолжительности периода избавления организма от указанного инфекционного агента [5]. Полученные из МСК внеклеточные везикулы, несущие различные компоненты клетки, были описаны как фундаментальный механизм межклеточной коммуникации [6]. Действие экстрацеллюлярных везикул, в том числе и экзосом, продуцируемых МСК (ЭМСК), в большей мере сходно с эффектами самих МСК [7], включая эффективность в отношении влияния на репарацию костных дефектов [8]. В связи с этим направление исследований постепенно стало смещаться в сторону ЭМСК, которые лишены многих неблагоприятных влияний, имеющихся у продуцирующих их клеток. Не исключено, что со временем появятся данные и о нежелательных эффектах использования экзосомальных фракций.

Цель работы – изучить роль лимфатического русла в эффектах ЭМСК на мягкие ткани, поврежденные в процессе имплантации в кость металлического винтового изделия.

Материал и методы. Работа основана на результатах изучения состояния мягких тканей, прилегающих к проксимальному мыщелку большеберцовой кости беспородных кроликов обоего пола весом 3-4 кг, в различные сроки после внутрикостной установки винтовых титановых имплантатов без и с применением ЭМСК. Все манипуляции не были связаны с причинением боли животным и проведены с соблюдением ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур) и ГОСТ 33216-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами). МСК получали из костного мозга крысы-самца инбредной линии Wag весом 180 г возрастом 6 месяцев, характеризовали и культивировали в соответствии с нашими прошлыми работами [1, 8]. На стадии стационарного роста стабильной культуры 3-го пассажа МСК при достижении конфлюэнтности клеточного монослоя 80%-90% собирали

кондиционную среду, из которой, согласно рекомендациям литературы [8], выделяли ЭМСК. Для удаления клеток, клеточного дебриса, апоптозных телец и крупных везикул кондиционную среду последовательно центрифугировали: 10 мин. при 300g, 10 мин. при 2000g, 30 мин. при 12000g. Экзосомы осаждали, центрифугируя супернатант 2 часа при 100000g, и ресуспендировали в физиологическом растворе на фосфатном буфере. Количество ЭМСК определяли по содержанию белка в осадке, используя коммерческий набор «Qubit protein assay kit» (Thermo Fisher Scientific, USA) и флюориметр «Qubit® 3.0». Хирургическое вмешательство проводили с соблюдением всех правил асептики и антисептики в условиях общей внутривенной анестезии пропофолом. В обоих проксимальных мыщелках большеберцовой кости 19 беспородных кроликов весом 3-4 кг стоматологическим бором диаметром 2 мм с охлаждением стерильным физиологическим раствором создавали стандартизванные отверстия на глубину 4 мм [8]. Далее дефект кости инсулновым шприцем заполняли физиологическим раствором на фосфатном буфере (контроль, 9 кроликов) [9] или вводили по 19,2 мкг ЭМСК в физиологическом растворе на каждую конечность (опыт, 10 животных). Доза ЭМСК выбрана исходя из средних данных, рекомендованных другими исследователями [9]. Через 10-20 секунд со стабильной первичной фиксацией до 30 Nсм внедряли винтовые дентальные имплантаты (изделия 3,5х8 мм с шероховатые поверхностью; 3S, Israel), устанавливали винт-заглушку и послойно без натяжения ушивали операционную рану. Через 3, 7 и 10 суток после операции животных выводили из эксперимента дислокацией шейных позвонков. В каждой группе было 3-4 животных. После удаления кожных покровов мягкие ткани с поверхности мыщелка в непосредственной близости от имплантата фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 1 суток, обезвоживали и просветляли в реактиве «Изопреп» (БиоВитрум, Россия) и заключали в гистопласт. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Результаты и обсуждение. У контрольных кроликов на 3 день после операции в мягких тканях на поверхности мыщелка

большеберцовой кости, прилегающих к металлическому имплантату, а значит и находящихся непосредственно в зоне повреждения, обнаружены выраженный отек, геморрагии и некробиотические изменения с выраженной воспалительной реакцией. Детрит, фибриновые и эритроцитарные массы были обильно инфильтрированы лейкоцитами, среди которых было много нейтрофилов. На таких участках были отчетливые признаки начала образования рубца – присутствие молодых фибробластов и формирование межклеточного матрикса. Лейкоцитарные инфильтраты проникали глубоко в мышечные ткани, а среди инфильтрированного лейкоцитами детрита были расположены нежизнеспособные фрагменты поперечнополосатых мышечных симпластов. Необходимо отметить, что иногда, достаточно редко, но у каждого животного, встречались нежизнеспособные костные фрагменты, по-видимому, опилки, получившиеся при высверливании отверстия в кости для вкручивания винтового имплантата. Эти костные частицы или были окружены и инфильтрированы по периферии макрофагами (крупные фрагменты), или фагоциты полностью разделяли их на еще более мелкие небольшие опилки. На 3 сутки после имплантации с применением ЭМСК в тканях обнаружены более обширные геморрагии и практически отсутствующие явления отека. Эти геморрагии и фибриновые сгустки, как и в контроле, были инфильтрированы лейкоцитами, но в меньшей степени, и там присутствовали фибробласты. Необходимо отметить наличие в образцах от всех 4 животных различных по величине костных фрагментов. Мелкие фрагменты были уже полностью инфильтрированы и деструктированы многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой, а в более крупных явления макрофагальной деструкции происходили только на периферии, центральная часть представляла собой гомогенную эозинофильную бесклеточную массу. Через 7 суток у контрольных кроликов все мягкие ткани в области повреждения кости – у шейки имплантата представляли собой молодую рыхлую волокнистую соединительную ткань с большим числом фибробластов и в разной степени инфильтрированную лимфоцитами и макрофагами. Иногда в этой формирующейся соединительной ткани встречались некроти-

зированные костные фрагменты диаметром до 300 мкм на разной стадии деструкции. Некоторые костные частицы были окружены подобием капсулы из концентрических слоев молодой соединительной ткани и были инфильтрированы лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами и макрофагами. В других случаях деструкция кости шла через формирование многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой и инфильтрацию нежизнеспособной ткани такими клетками. Также в соединительной ткани присутствовали места с уже полностью лизированной костью, и только бесформенные гомогенные эозинофильные депозиты небольшого размера и без лейкоцитарной и соединительнотканной реакций свидетельствовали о расположении там некротизированного костного фрагмента в прошлом. После имплантации с последующим ведением ЭМСК на 7 сутки в мягких тканях рядом с шейкой внедренного изделия, несмотря на начало формирования молодой соединительной ткани, еще оставались признаки некроза и воспаления. Ткани были отечны, содержали детрит и геморрагии, которые только начинали рассасываться и замещаться соединительной тканью: появление лейкоцитов и фибробластов, которые синтезировали незначительный объем межклеточного матрикса. Частично была некротизирована и поперечнополосатая мышечная ткань, прилегающая к месту операции, нежизнеспособные симпласты еще не были полностью лизированы макрофагами. Во всех наблюдениях ткани содержали мелкие костные фрагменты, что примечательно, в основном, с формированием слившихся многоядерных макрофагов вокруг. Кроме того, гигантские клетки инородных тел во множестве присутствовали и в тканях вне частиц кости: в формирующейся соединительной ткани и рядом с некротизированными мышцами. На 10 сутки в контроле рядом с внедренным изделием продолжалось формирование соединительной ткани, которая становилась похожей на плотную волокнистую, в ней постепенно снижалось количество клеточных элементов и возрастало – межклеточного вещества. Рядом с такой волокнистой соединительной тканью и по ее границе продолжался лизис нежизнеспособных мышечных симпластов, между которыми развивалась рыхлая неоформленная

соединительная ткань. Ни в одном случае на это срок в области лизиса и склеротической трансформации поперечнополосатых мышечных симпластов не было найдено гигантских клеток инородных тел, хотя макрофаги присутствовали в очень высоком количестве. Только у 2 животных в соединительной ткани в области шейки имплантата были найдены костные фрагменты, и по большей части они были практически полностью лизированы, иногда только по небольшим остаткам гранулем можно было определить местонахождение таких объектов. Спустя 10 дней после внедрения имплантатов в условиях предварительного введения ЭМСК мягкие ткани на месте хирургического вмешательства представляли собой плотную или рыхлую волокнистую соединительную ткань с большим числом форменных элементов крови на отдельных участках. У всех животных этой группы на данный срок эксперимента в соединительной ткани рядом с шейкой имплантата были расположены остатки лизируемых костных фрагментов. В некоторых случаях рядом с многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой содержались гомогенные эозинофильные массы, скорее всего, частицы обызвествленной костной ткани, в других – фрагменты кости были полностью инфильтрированы многоядерными макрофагами, а иногда только группы гигантских клеток инородных тел свидетельствовали, что ранее на таких участках длительное время присутствовали нежизнеспособные ткани – костные отломки и поперечнополосатые мышечные симпласты. Таким образом, даже применение водяного охлаждения в процессе имплантации не приводит к полному удалению мелких костных фрагментов, которые впоследствии или элиминируются наружу с раневым отделяемым, или подвергаются деструкции и лизису макрофагами. Пересечение кровеносных сосудов при хирургическом вмешательстве является причиной геморрагий, необходимость гемостаза приводит к появлению в тканях обширных сгустков фибрина. Повреждение тканей во время имплантации сопровождается отеком и образованием детрита, который постепенно или удаляется наружу вместе с отечной жидкостью, или разжижается ферментами лейкоцитов, которые могут и экзоцитировать протеолитические энзимы наружу. Далее такой

частично или полностью лизированный детрит также вместе с раневым отделяемым элиминируется из тканей или всасывается в, лимфатическое русло. Крупные фрагменты детрита могут эмболизировать лимфатические сосуды на протяжении или привести к непроходимости синусной системы регионарных лимфатических узлов. Блокада лимфатического русла в регионе имплантации будет способствовать нарастанию отека. Постепенно, в данном случае к 3 суткам после имплантации, детрит в тканях практически исчезает, остаются только медленно лизируемые крупные фрагменты некротизированных симпластов скелетных мышц и костных отломков. Также подвергаются лейкоцитарной инфильтрации геморрагии и отложения фибрина, начинается их лизис. Вместе с лейкоцитами в толщу эритроцитарных и фибриновых масс проникают фибробласты и по всему объему начинается синтез внеклеточных компонентов соединительной ткани. Кровоизлияния распространяются по межмышечным пространствам, соответственно, туда для фагоцитоза и лизиса внесосудистых эритроцитов и фибрина также мигрируют лейкоциты и фибробласты, между симпластов возрастает уровень лейкоцитарной инфильтрации, а за счет попадания детрита, тех же сгустков крови, в лимфатическое русло с его эмболизацией нарастают явления отека. Существует вероятность, что ЭМСК из места введения – из высверленного отверстия под металлический имплантат, возможно, под давлением закручиваемого имплантата, распределяются по мягким тканям в области имплантации, оказывая свое иммуномодуляторное влияние [10] на течение воспалительной реакции и репаративного процесса. Участки геморрагий на срезе шире, а объем детрита больше после применения ЭМСК, чем в контроле. Можно предположить, что в результате описанного иммуномодуляторного эффекта ЭМСК, связанного с подавлением пролиферации, миграции и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, лизис геморрагий и детрита идет медленнее. Более крупные фрагменты детрита остаются в тканях, а не блокируют лимфатические сосуды и узлы, что способствует менее выраженному отеку. Также затруднена элиминация крупного детрита наружу с раневым отделяемым через хирургический разрез между кожных швов, тем более, что в месте повреждения меньше отечной

жидкости. Меньший уровень отека, обширные кровоизлияния и больший объем детрита в тканях, в том числе и костные фрагменты, являются свидетельством замедления очистки раны после хирургического вмешательства. Не исключено, что отсрочка лизиса и удаления детрита из места операции может задержать репарацию тканей. На 7 и 10 день у животных из группы контроля в мягких тканях вокруг места имплантации завершается лизис нежизнеспособных костных частиц и мышечных симпластов, и продолжается оформление соединительной ткани в плотную волокнистую – фактически рубец на поверхности проксимального мыщелка большеберцовой кости. К 7 дню после использования ЭМСК постепенно их влияние исчезает, и активность воспалительного процесса на повреждение тканей и присутствие там детрита возрастает. Однако, к этому моменту края кожного разреза уже консолидировались, и элиминация детрита с раневым отделяемым наружу становится невозможной, детрит лизируется на месте, а продукты его деградации поступают в лимфатическую систему, эмболизируют лимфатические сосуды и узлы, усиливая отек тканей. В тканях присутствует еще много нелизированного детрита, в том числе, происходящего из нежизнеспособных мышц, а также большое количество костных частиц, и этот детрит рассасывается макрофагами через их слияние с образованием многоядерных форм: инициацию гранулематозного воспалительного процесса. Наиболее вероятно, что именно из-за такой задержки лизиса и элиминации дебриса, в тканях даже на 10 сутки на фоне использования ЭМСК найден бесструктурный детрит с небольшим числом клеточных элементов, а также большее число многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой и нежизнеспособных костных фрагментов с меньшей степенью их деградации. Необходимо обратить внимание еще на один результат гистологического изучения тканей после влияния ЭМСК. Значительное количество гигантских клеток инородных тел рядом с некротизированными мышечными симпластами и костными фрагментами и в формирующейся соединительной ткани может свидетельствовать, что в условиях супрессии ЭМСК лимфоцитов и нейтрофилов, их функции компенсируются макрофагами, которые, наоборот, активируются

ЭМСК [10]. Это несколько замедляет воспалительный процесс и может придать ему характер гранулематозного.

Выводы. Таким образом, в результате влияния ЭМСК в мягких тканях рядом с участком повреждения проксимального мыщелка большеберцовой кости в процессе внедрения металлического винтового имплантата уменьшается активность послеоперационной воспалительной реакции, что приводит к замедлению рассасывания геморрагий, элиминации фибриновых сгустков, детрита и мелких костных фрагментов. Все вышеперечисленное остается в тканях, а не всасывается и обезвреживается в органах лимфатической системы. Супрессия воспаления задерживает очищение послеоперационной раны, способствует пролонгации репарационного процесса и присоединению к воспалению гранулематозного компонента. Применение ЭМСК в процессе интраоссальной имплантации может быть показано только для контроля активности воспалительного процесса и при условии максимального предварительного очищения послеоперационной раны от детрита, в том числе нежизнеспособной мышечной ткани и костных фрагментов.

Литература:

1. Майбородин И.В., Матвеева В.А., Колесников И.С., Дровосеков М.Н., Тодер М.С., Шевела А.И. Влияние аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения на регенерацию поврежденной кости нижней челюсти крыс. *Стоматология.* 2012;91(1):5-8. https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2012/1/030039-1735201211.
2. Conklin LS, Hanley PJ, Galipeau J, Barrett J, Bollard CM. Intravenous mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel disease: Lessons from the acute graft versus host disease experience. *Cytotherapy*. 2017;19(6):655-67. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.03.006.
3. Bahrami B, Hosseini A, Talei AR, Ghaderi A, Razmkhah M. Adipose derived stem cells exert immunomodulatory effects on natural killer cells in breast cancer. Cell J. 2017; 19(1): 137-45. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5241510.

4. Abdelhamid L, Hussein H, Ghanem M, Eissa N. Retinoic acid-mediated anti-inflammatory responses in equine immune cells stimulated by LPS and allogeneic mesenchymal stem cells. *Res. Vet. Sci.* 2017;114:225-32. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.05.006.
5. Qu M, Yuan X, Liu D, Ma Y, Zhu J, Cui J, Yu M, Li C, Guo D. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate immune-mediated liver injury and compromise virus control during acute hepatitis b virus infection in mice. Stem Cells Dev. 2017;26(11):818-27. doi: 10.1089/scd.2016.0348.
6. Grange C, Tapparo M, Bruno S, Chatterjee D, Quesenberry P.J, Tetta C, Camussi G. Biodistribution of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in a model of acute kidney injury monitored by optical imaging. *Int J Mol Med.* 2014;33(5):1055-63. doi: 10.3892/ijmm.2014.1663.
7. Doeppner TR, Herz J, Görgens A, Schlechter J, Ludwig AK, Radtke S, de Miroschedji K, Horn PA, Giebel B, Hermann DM. Extracellular vesicles improve post-stroke neuroregeneration and prevent postischemic immunosuppression. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(10):1131-43. doi: 10.5966/sctm.2015-0078.
8. Майбородин И.В., Шевела А.А., Марчуков С.В., Морозов В.В., Матвеева В.А., Майбородина В.И., Новиков А.М., Шевела А.И. Регенерация костного дефекта в условиях экспериментального применения экстрацеллюлярных микровезикул мультипотентных стромальных клеток. *Новости хирургии.* 2020;28(4):366-376. doi: 10.18484/2305-0047.2020.4.359.
9. Zhang S, Chu WC, Lai RC, Lim SK, Hui JH, Toh WS. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24(12):2135-2140. doi: 10.1016j.joca.2016.06.022.
10. Tan JL, Lau SN, Leaw B, Nguyen HPT, Salamonsen LA, Saad MI, Chan ST, Zhu D, Krause M, Kim C, Sievert W, Wallace EM, Lim R. Amnion epithelial cell-derived exosomes restrict lung injury and enhance endogenous lung repair. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(2):180-196. doi: 10.1002/sctm.17-0185.

Ключевые слова: поврежденные ткани; экзосомы мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток; регенерация; воспаление; макрофаги.

Дополнительная информация: Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2017-2020 гг. (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) “Разработка технологий получения материалов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья”.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

*Макарова В.В., Таскаева Ю.С., Бгатова Н.П.
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия
shedina_vika@mail.ru

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является крайне гетерогенным злокачественным новообразованием. Известно, что ГЦК характеризуется наличием морфологической, иммунофенотипической и генетической гетерогенности. Было показано, что гистологическая гетерогенность в ГЦК сопровождается повышением пролиферативной активности опухолевых клеток. Кроме того, был выявлен феномен комбинированированной гетерогенности ГЦК на различных уровнях. Гетерогенность ГЦК на субклеточном уровне была подтверждена несколькими работами. В частности, было выявлено изменение ядерно-цитоплазматического соотношения и вариабель-ность внутриклеточных структур. Одной из наиболее часто применяемых классификационных систем для ГЦК является классификация Эдмондсона-Штейнера, которая позволяет разделить опухолевые клетки на хорошо дифференцированные (степени I и I-II), умеренно дифференцированные (II и II-III), и плохо дифференцированные (III). Наиболее изученным на ультраструктурном уровне является хорошо дифференцированный тип ГЦК. Различные субклоны в пределах одного новообразования существуют в

специфическом опухолевом микроокружении, формируя уникальные клональные фенотипы, и, соответственно, могут проявлять различную чувствительность к проводимой терапии и формировать различную устойчивость к лекарственным препаратам. Углубленное исследование различных типов ГЦК может способствовать развитию эффективной таргетной терапии.

Цель работы – изучение ультраструктуры плохо дифференцированного типа ГЦК и оценке ее морфологической гетерогенности на субклеточном уровне.

Материалы и методы. В эксперименте использовали мышей-самцов линии CBA в возрасте 6-8 недель, массой 18-20 г. Клетки Г-29 были получены сотрудниками Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. Для индукции опухоли в мышцу правого бедра вводили суспензию клеток в концентрации $2x10^6$ клеток Г-29. Все животные содержались в стандартных лабораторных условиях со свободным доступом к корму и воде. Биологический материал забирали на 23 сутки эксперимента, фиксировали в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в течение 1 часа в 1% растворе OsO4 на фосфатном буфере pH 7.4, дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм получали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems), окрашивали толуидиновым синим, с помощью светового микроскопа Leica DME (Leica Microsystems) выбирали необходимые участки для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала готовили ультратонкие срезы толщиной 70-100 нм на ультрамикротоме Leica EM UC7, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца. Микрофотографии получали с помощью электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL). Микроскопический анализ проводился в Центре коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов (Институт цитологии и генетики, Новосибирск, Россия). Электронные микрофотографии получали при 80 кВ и анализировали с помощью программного обеспечения ImageJ (NIH, США) при увеличении ×8000. Морфометрический анализ проведен

на 100 клетках Г-29, отобранных случайным образом и содержащих ядро и отчетливую непрерывную клеточную мембрану. Статистический анализ проводился при помощи пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США). Были подсчитаны объемная плотность (Vv, %) цитоплазмы, ядра и гранулярного эндоплазматического ретикулума (гЭПР), а также объемная (Vv, %) и численная плотность (N_A) митохондрий, аутофагосом, аутолизосом и лизосом. Ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ) был определен как отношение Vv ядра/Vv цитоплазмы. Достоверность различий между исследуемыми параметрами определяли с помощью U критерия Манна—Уитни (непараметрическая статистика). Среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) вычисляли с помощью Microsoft Excel. Достоверными считали различия при $p<0.05$.

Результаты и обсуждение. Имплантированная опухоль представляла собой плохо дифференцированный тип ГЦК, внутри которого выявлялись сосуды, схожие с синусоидами печени. Среди опухолевых клеток встречались гигантские клетки, в том числе многоядерные. Клетки Г-29 отличались структурным полиморфизмом: размерами ядра и цитоплазмы, ядерно-цитоплазматическим соотношением, концентрацией субклеточных компонентов. Ядра клеток были крупными, имели неправильную форму и неравномерное распределение хроматина. Ядрышки встречались редко. Клетки в трабекулах располагались плотно и, изредка, образовывали в зонах контакта микроворсинки. Внутриклеточное содержимое в клетках ГЦК было достаточно разнообразным. Количество и размеры митохондрий, как и гЭПР значительно варьировали, имелось множество свободных рибосом и полисомальных комплексов. Включения гликогена были редкими. В опухолевых клетках достаточно часто встречались структуры, связанные с аутофагией. У всех клеток был подсчитан ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ). Оказалось, что этот показатель значительно варьировал среди опухолевых клеток. По величине ЯЦИ все клетки были разделены на 5 типов. Клетки I типа имели ЯЦИ – более 0.4, II типа – 0.3-0.4, III типа – 0.2-0.3, IV типа – 0.1-0.2, V типа – 0-0.1. Среднее значение ЯЦИ для клеток I, II и III типа составило 0.72, для клеток IV и V типа – 0.14 ($p<0.0005$). Клетки I-III типа составляли 89% от общего числа. Объемная плотность ЭПР

была значительно выше в клетках I-III типов ($p<0.05$). Достоверных различий среди объемной и численной плотности митохондрий выявлено не было. Интересно, что клетки, имеющие структуры, связанные с аутофагией, составляли 48% от общего числа. При этом аутолизосом было значительно больше в клетках IV и V типа ($p<0.05$). В то же время, количество и размеры аутофагосом и лизосом во всех клетках было примерно одинаковым. В опухоли были идентифицированы кровеносные и лимфатические сосуды. В структуре опухолевого узла отмечалось крайне низкое количество микрососудов, в то время как перитуморально выявлялись кровеносные сосуды различного калибра, а также лимфатические сосуды. Однако эндотелиальные клетки таких кровеносных микрососудов не имели фенестр, и представляли собой эндотелий «непрерывного» типа. Также изредка встречались кровеносные сосуды с большим внутрипросветным диаметром, состоящие из нескольких эндотелиальных клеток, имеющие низкое содержание органелл и локальные истончения эндотелия. Были выявлены ультраструктурные признаки васкулогенной мимикрии (ВМ) внутриопухолевых сосудов. Такие сосуды были частично образованы эндотелиальными клетками, напоминающими эндотелий кровеносных микрососудов и частично опухолевыми клетками. Лимфатические сосуды имели типичную морфологию, были немногочисленны, и, узкими извитыми каналами проходили в перитуморальной зоне. Исследованная опухоль характеризовалась ядерным полиморфизмом, достаточно хорошо развитыми ЭПР и рибосомами, в то время как митохондрии варьировали в размере, зачастую были отечными, а другие органеллы были редкими. Эти признаки относятся к плохо-дифференцированному типу ГЦК. Вариабельность ЯЦИ опухолевых клеток объясняется гетерогенностью ГЦК в целом и низкой дифференцированностью клеток. Однако среди такой общей неоднородной клеточной массы была выявлена тенденция к превалированию тех или иных значений ЯЦИ. В частности, были выявлено, что клетки I, II, III типа имели наибольшее значение ЯЦИ, уменьшенный объем цитоплазмы и клеточных органелл, и могут являться наименее дифференцированными клетками в популяции. Клетки IV и V типа, с наименьшим ЯЦИ, имели увеличенный объем цитоплазмы и

митохондрий, и, таким образом такие клетки могут представлять собой более дифференцированную популяцию. Абсолютное большинство клеток имело высокий ЯЦИ. Известно, что в ходе канцерогенеза клеточная дедифференцировка приводит к тому, что плохо дифференцированные опухоли часто развиваются из хорошо дифференцированных. Было обнаружено, что количество органелл в ГЦК имеет тенденцию к уменьшению при снижении степени дифференцированности клетки. Вероятно, что разделение клеток опухоли по ЯЦИ на отдельные типы отражает их степень дифференцированности, и может служить прогностическим фактором при патологическом исследовании опухолей пациентов. Дальнейшие исследования процессов дифференцировки в гетерогенных клеточных кластерах ГЦК, возможно, помогут выявить молекулярные мишени для диагностики и таргетной терапии. Кроме того, отслеживание развития/сохранения гетерогенности опухолевых клеток может быть полезным при изучении ответа ГЦК на проводимую терапию. В опухолевых клетках ГЦК, видимо, присутствует высокий уровень базальной аутофагии, поскольку почти в половине исследованных клеток выявлялись структуры, связанные с аутофагией. Наличие аутофагических вакуолей, мультивезикулярных телец и лизосом ранее также отмечалось при исследовании различных типов ГЦК. В данном исследовании аутолизосом было значительно больше в клетках IV и V типа. При этом, площадь ЭПР в этих клетках была снижена, что, вероятно связано с процессами ретикулофагии в клетках данного типа. Известно, что васкуляризация ГЦК зависит от размера опухоли и гистологического типа, ГЦК размером около 1 см имеют плохо развитые артерио-подобные сосуды с неполной «капилляризацией». Наблюдаемые в данном исследовании фено-типические изменения мелких кровеносных сосудов характерны для «капилляризации» синусоидов, что встречается в ГЦК. Кроме того, в опухоли были замечены атипичные кровеносные сосуды с чрезвычайно широким просветом, окруженные тонким эндотелием. Подобные сосуды морфологически схожи с так называемыми «материнскими» сосудами, поскольку они имели значительные истончения эндотелия и резко сниженное содержание везикул, в том числе везикуло-вакуолярных органелл. Другим типом кровеносных

сосудов, визуализированных в ГЦК, являлись сосуды, часть которых была выстлана опухолевыми клетками с подлежащей базальной пластинкой с просветной стороны. Морфологически эти признаки соответствуют явлению васкулогенной мимикрии, впервые описанному для меланомы. Васкулогенная мимикрия в ГЦК была выявлена относительно недавно, и, несмотря на огромную клиническую и прогностическую значимость этого явления, данных исследований ВМ в ГЦК по-прежнему очень мало. Известно, что ВМ способствует рецидиву опухоли, ассоциируется с более запущенной стадией заболевания и в целом влияет на прогрессирование ГЦК. Результаты данного исследования подтверждают наличие васкулогенной мимикрии в плохо-дифференцированном типе ГЦК. Учитывая то, что ВМ используется оставшимися опухолевыми клетками для поставки питательных веществ и кислорода, и прогрессирования опухоли после химиотерапии, таргетинг ВМ может являться перспективной тактикой в терапии ГЦК.

Выводы. В данном исследовании представлены ультра-структурные основы формирования значимых патологических процессов в низко-дифференцированном типе ГЦК. Несмотря на достигнутые успехи, ГЦК остается одним из самых летальных типов рака, который плохо поддается лечению. Точные механизмы патогенеза ВМ не ясны, и дальнейшее изучение ВМ в ГЦК, учитывая ее патологическую гиперваскуляризацию, представляет собой особую терапевтическую значимость.

Литература:

1. Nault JC, Galle PR, Marquardt JU. The role of molecular enrichment on future therapies in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 237–247. https://doi.org/10.1016/j.jhep. 2018.02.016.
2. Jeng KS, Chang CF, Jeng WJ, Sheen IS, Jeng CJ. Heterogeneity of hepatocellular carcinoma contributes to cancer progression. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 94(3): 337–47. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.01.009.
3. An FQ, Matsuda M, Fujii H, Tang RF, Amemiya H, Dai YM, Matsumoto Y. Tumor heterogeneity in small hepatocellular carcinoma: analysis of tumor cell proliferation, expression and

mutation of p53 AND beta-catenin. *Int J Cancer*. 2001; 93(4): 468–74. https://doi.org/10.1002/ijc.1367.
4. Henmi A, Uchida T, Shikata T. Karyometric analysis of liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma. Evidence against precancerous nature of liver cell dysplasia. *Cancer*. 1985; 55(11): 2594-9. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850601)55:11<2594::aid-cncr2820551111>3.0.co; 2-7.
5. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954; 7(3): 462–503. https://doi.org/10.1002/1097-0142(195405)7:3<462::aid-cncr2820070308>3.0.co;2-e.
6. Isomura T, Nakashima T. Ultrastructure of human hepatocellular carcinoma. *Acta Pathol Jpn.* 1980; 30(5): 713–26. https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1980.tb00969.x.
7. Zhizhi H, Yanqin S, Yingrui L. Comparison of electron microscopic observation between expansive type and infiltrative type of hepatocellular carcinoma. *Chin J Cancer Res.* 1999; 11: 303–307. https://doi.org/10.1007/s11670-999-0041-8.
8. Sakamoto M, Ino Y, Fujii T, Hirohashi S. Phenotype changes in tumor vessels associated with the progression of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 1993; 23(2): 98–104. PMID: 7685837.
9. Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Seftor EA, Gardner LM, Pe'er J, Trent JM, Meltzer PS, Hendrix MJ. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol*. 1999; 155(3): 739-52. https://doi: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5.
10. Sun B., Zhang S., Zhang D., Du J., Guo H., Zhao X., Zhang W., Hao X. Vasculogenic mimicry is associated with high tumor grade, invasion and metastasis, and short survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 2006; 16(4): 693–698. https://doi.org/10.3892/or.16.4.693.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома; ультраструктурная организация; внутриопухолевая гетерогенность; васкулогенная мимикрия.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ, ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

*Малеков Д.А., Канина Л.Я., Поздняков А.В., Сотникова Е.А., Новиков В.А.
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, г. Санкт-Петербург, Россия
d.a.malekov@gmail.com

Введение. Диагностика сильно продвинулась вперед с использованием современной аппаратуры и технологий, однако проблема визуализации путей лимфатической системы до сих пор является актуальным вопросом в медицине. Лимфатическая система анатомически и функционально трудно исследуема, но современные возможности визуализации и анализа позволяют по-новому взглянуть на данный вопрос. Многообразие анатомо-физиологических особенностей строения систем органов людей создает ряд проблем для медицинских работников, обеспечивающих коррекцию патологических состояний. Таким образом, новые данные о визуализации различий лимфатических магистралей организма могут помочь лечащему врачу сориентироваться в необходимости лечебных мероприятий, а хирургу определить конкретные показатели системы и скоординировать конкретные действия по разрешению проблемы.

Материалы и методы. Исследования проводились на аппарате Philips Ingenia, с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Для постпроцессинговой обработки и анализа изображений использовалась рабочая станция Philips IntelliSpace Portal 6.0. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Statistica 6.0». Для оценки достоверности полученных результатов проводилась оценка средней ошибки средней величины (m) и среднего квадратического (сигмального) отклонения.

Анализ литературы. Осознания важности лимфатической системы стало важным толчком в развитии возможностей её диагностики. Сложность данного направления обусловлена ограниченными знаниями области, физиологии и анатомо-

диагностической стороны лимфатической системы. В 1928-1929 годах у ученых появился прогресс: А.С. Золотухин и его ученик М.Г. Привес получили доказательства возможности контрастирования лимфатических путей у высших животных in vivo. Таким образом был применен водорастворимый контрастный препарат (торотраст), который однако обладал сильным токсичным действием, в замен его пришел новый контрастный жирорастворимый препарат – липиодол. С 60-х годов начинают формироваться коллективы для развития роли лимфографии в разных областях медицины, в том числе онкологий. В 1966г на Международном конгрессе в Цюрихе было организовано общество лимфологов и принято решение об издании журнала "Lymphology". С этих пор исследования в этой области приняли лавинообразный характер. Так по сегодняшний день происходит рост интереса в области анализа и наилучшего метода регистрации. (Цыб., А. Ф. (2007). История рентгеноконтрастной лимфографии. *Вестник лимфологии № 1* , 5-10.). Однако для роста диагностических методов исследования и компьютерного анализа было проведено значительное количество анатомических исследований и препартов лимфатический системы и описаны различные системы. За человечеством осталось внедрение технологий в изученную анатомию для прижизненного анализа и исследований лимфатической системы. Лимфатическая система представляет собой подобие сосудистой системы, непосредственно имея с ней контакт. Функционально дополняя её, обеспечивает обмен веществ и воды в организме поддержание гомеостаза. Применение в лимфологии методов сосудистой хирургии неизбежно сопровождается тем или иным повреждением грудного протока и его составляющих (Сесорова И.С., С. (2010 2). Морфофункциональные особенности репаративной регенерации внутренней оболочки грудного протока. *Вестник лимфологии,* 20-24.). Несмотря на использование высокотехнологичных методик во время операций, к сожалению, зачастую не удается избежать травмы грудного протока. При этом хирурги сталкиваются со значительными трудностями в его идентификации. По данным ряда исследований, до 40% людей имеют удвоение или утроение грудного протока, причем в 11-45%

случаев наблюдается множественное деление терминальной части грудного протока, когда он впадает в одну или несколько вен (Аракелян В.С., Г. Н. (2016 21 (4)). Тактика комплексного лечения послеоперационного хилоторакса после протезирования аорты по поводу аортального дивертикула и расслаивающейся аневризмы. *Анналы хирургии*, 269–274). Одним из самых частых проявлений поражения грудного протока является хилоторакс - истечение лимфы из канала грудного протока и формирование определенных отрицательных воздействий на близлежащие органы. Иногда данное осложнение может приводить к серьезным последствиям и даже к летальному исходу. Лечение и своевременное обнаружение данного осложнения, а так же визуализация места поражения, например методом МРТ, который несомненно является достаточно информативным методом в данной ситуации, позволит вовремя оказать помочь пациенту и решить его проблему (Hans H. Schild, C. P. (2013). Treatment Options in Patients. *MEDICINE* , 819-826.). МРТ дает детализированную информацию (отсутствует эффект визуального слияния структур и тканей, близких по плотности), поскольку основу МР-сигнала составляют именно сигнал от ядер водорода, основная масса которых содержится в молекулах воды и жира, что позволяет эффективно визуализировать лимфатические узлы и крупные лимфатические коллекторы, оценивать уровень содержания жидкости в тканях, что в конечном итоге характеризует состояние лимфатической системы и ее лимфодренажной функции. МРТ является достоверным методом для неинвазивной визуализации глубокорасположенных лимфомагистралей и лимфоузлов (Летягин А.Ю., Л. Е. (2008). Магнитно-Резонансно-Томографическое исследование лимфодинмики in vivo. 161.). MRCP (MR cholangiopancreatography) основана на T2- взвешенных последовательностях, усиливающих сигнал от статической жидкости в жидкость содержащих структурах, тогда как твердые ткани и течения кровь имеет пренебрежимо малый сигнал. Эта техника неселективно визуализирует все статические жидкости в организме как яркие структуры на темном фоне, независимо от их локализации (Ayse Erden, S. F. (2005). Abdominal Confluence of Lymph Trunks: Detectability and Morphology on Heavily T2-Weighted

Images. *AJR Am J Roentgenol* , 35-40). Таким образом были преобразованы параметры методики, одним из которых является длинное время эхо (TE), которое было установлено дольше для подавления интенсивного сигнала от аорты аорты. Так же использовалось дыхательное стробирование для уменьшения артефактов, вызванных движениями грудной клетки. Вместе эти модификации улучшили визуализацию грудного протока с помощью МРТ, объединяя лимфу в единый грудной проток. В результате MRCP может быть достигнуто высокое качество визуализации (94%), что так же позволяет обнаруживать различные аномалии грудного протока. (Itsuko Okuda, J. T. (2009). Magnetic resonance–thoracic ductography: imaging aid for thoracic surgery and thoracic duct depiction based on embryological considerations. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* , 640–646.) (Takumi Kato, K. T. (2011). Thoracic Duct Visualization: Combined Use of Multidetector-Row Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Comput Assist Tomogr* , 260-265.). Было проанализировано 230 результатов МРТ-обследований грудной области, из которых в исследуемую был отобран 41 результат с наиболее четко визуализированным грудным лимфатическим протоком. Анализ результатов проводился по MRCP протоколу с MIP (maximum intensity projection – проекция максимальной интенсивности) реконструкцией с получение изображения в 3х проекциях, по которому преимущественно и оценивалась возможность и качество визуализации грудного лимфатического протока. Все проанализированные 230 МРТ-исследований по протоколу MRCP были сделаны на протяжении с 2014 по 2018 годы. При этом с 2014 по 2016 годы использовался протокол 3D_MRCP_NAV, а с 2017 года начал использоваться протокол 3D_MRCP_RT. Основные отличия протоколов состоят в наличии ручной системы навигации у протокола 3D_MRCP_NAV и автоматической системы навигации по дыхательному триггеру в протолоке 3D_MRCP_RT. Соотношение визуализированного грудного протока по полу. Общая группа, 230 человек, 79 мужского и 151 женского пола. Визуализировано (%) и (n), 24% (19 человек), 14,5% (22 человека) соответственно. Различия параметров протоколов и группа основных параметров, которая позволила

улучшить изображение грудного лимфатического протока 3D_MRCP_NAV и 3D_MRCP_RT. Reconstruction matrix 256, 400; TSE factor 58, 100 соответственно; Respiratory compensation только у протокола 3D_MRCP_RT. Для получения MRCP изображения 3D MRCP с высоким разрешением могут постоянно предоставляться SENSE. Это связано с тем, что SENSE разрешает наличие тяжелых артефактов движения из-за более длительного времени захвата. Более длительное время сбора данных, что приводит к уменьшению качества изображения, является самой большой проблемой для 3D-рендеринга MRCP. Кроме того, SENSE уменьшает последовательность эхо-сигналов градиента в сочетании с более быстрым обходом k-пространства за единицу времени, тем самым значительно улучшая качество изображения однослойного эхо-планарного изображения. Последнее поколение ускорения является метод Compressed Sence. Турбо-фактор – количество эхо-сигналов, полученных после каждого возбуждения. Это является мерой ускорения времени сканирования. Проанализирована возможность визуализации грудного лимфатического протока при помощи метода МРТ с использованием 2-х последовательностей 3D_MRCP_NAV и 3D_MRCP_RT. Анализ заключался в сравнении этих последовательностей по их параметрам и оценке качества получаемых изображений грудного лимфатического протока. Соотношение по показателю сигнал-шум для протоколов 3D_MRCP_NAV и 3D_MRCP_RT, показало, что среднее значение и стандартное отклонение у протокола 3D_MRCP_RT ниже в три раза и позволяют судить о качественном подтверждении снижения параметров соотношения сигнал-шум в протоколе 3D_MRCP_RT. Соотношение визуализации грудного лимфатическго протока в возрастных группах исследования: период новорожденности – 7%, период детства – 25%, подростковый период – 24%, взрослые – 20%. В ходе исследования в возрастной группе периода новорожденности визуализация грудного лимфатического протока, Это обусловлено несколькими факторами: у новорожденных грудной лимфатический проток имеет предельно малые размеры, которые не могут быть визуализированы методом МРТ в связи с ограничением по разрешающей способности визуализируемого объекта. Таким

образом, грудной лимфатический проток, параметры которого меньше определенного значения не могут быть зафиксированы при исследовании. Также у новорожденных имеются проблемы визуализации, связанные с анатомическиими особенностями динамического воздействия факторов дыхания и сердцебиения, показатели которых значительно выше, чем у взрослых и детей. Это так же оказывает непосредственное влияние на возможность визуализации грудного лимфатического объекта.

Выводы. Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать грудной лимфатических проток более, чем в 50% случаев. Изменение параметров протокола 3D_MRCP_RT привело к повышению степени визуализации грудного протока в 2 раза. Выявлена низкая способность к визуализации грудного лимфатического протока у новорожденных, что обусловлено возрастными анатомическими особенностями исследуемых.

Литература:

1. Цыб., А.Ф. (2007). История рентгеноконтрастной лимфографии. *Вестник лимфологии № 1* , 5-10.
2. Сесорова И.С., С. (2010 2). Морфофункциональные особенности репаративной регенерации внутренней оболочки грудного протока. *Вестник лимфологии* , 20-24.
3. Аракелян В.С., Г.Н. (2016 21 (4). Тактика комплексного лечения послеоперационного хилоторакса после протезирования аорты по поводу аортального дивертикула и расслаивающейся аневризмы. *Анналы хирургии* , 269-274.
4. Летягин А.Ю., Л.Е. (2008). Магнитно-Резонансно-Томографическое исследование лимфодинмики in vivo. 161.
5. Hans H. Schild, C.P. (2013). Treatment Options in Patients. *MEDICINE* , 819-826.
6. Ayse Erden, S.F. (2005). Abdominal Confluence of Lymph Trunks: Detectability and Morphology on Heavily T2-Weighted Images. *AJR Am J Roentgenol* , 35-40
7. Itsuko Okuda, J.T. (2009). Magnetic resonance–thoracic ductography: imaging aid for thoracic surgery and thoracic duct depiction based on embryological considerations. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* , 640–646.

8. Takumi Kato, K. T. (2011). Thoracic Duct Visualization: Combined Use of Multidetector-Row Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Comput Assist Tomogr*, 260-265.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ ЛИМФОВЕНОЗНОГО АНАСТОМОЗА В ПАХОВОЙ ОБЛАСТИ С ПОСТНОДАЛЬНЫМИ ЛИМФАТИЧЕСКИМИ СОСУДАМИ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЕ ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

[1]Малинин А.А., [1]Прядко С.И., [1]Пескова А.С., [2]Чомаева А.А.
[1]НМИЦССХ им А.Н. Бакулева МЗ РФ, г. Москва, Россия;
[2]РГБ ЛПУ «ЛРЦ», г. Черкесск, Россия
malisan47@mail.ru

Введение. Частота развития лимфедемы нижних конечностей у пациентов, леченных по поводу гинекологического рака, колеблется от 20% до 45% [Deura I. 2015, Hayes S.C. 2017]. Исследования показали, что, хотя большинство случаев происходит в первый год, риск развития лимфедемы после гинекологического рака сохраняется в долгосрочной перспективе [Hayes S.C., 2017; Kuroda K., 2017]. Факторы риска развития лимфедемы после лечения гинекологического рака, связаны с хирургическим удалением лимфатических узлов, лучевой терапией и в меньшей степени с адъювантной химиотерапией. Ятрогенное повреждение лимфатической системы может сопровождаться развитием открытой лимфореи и/или образованием лимфоцеле [Kuroda K., 2017; Малинин А.А., 2019]. Лимфодренирующие операции методом формирования лимфовенозного анастомоза до настоящего времени успешно используются и позволяют улучшить качество жизни от 73 до 100% пациентов [Carl H., 2017; Coriddi M., 2020; Малинин А.А., 2018]. Основным критерием эффективности лимфовенозного (ЛВА) или в сочетании с лимфонодуловенозным анастомозом (ЛНВА) является использование функционирующих лимфатических сосудов или узлов, которые выявляются с помощью УЗИ и магнитно-резонансной лимфангиографии [Cha H.G., 2021; Pak C.S., 2021; Малинин А.А., 2018]. В настоящее время для достижения максимальной эффективности продолжается поиск более оптимальных вариантов формирования

ЛВА путем изменения количества имплантируемых сосудов, уровня формирования относительно кожи по типу лимфовенуляных анастомозов, области создания ЛВА или ЛНВА и другие пути совершенствования лимфодренирующего направления лечения лимфедемы. Учитывая факт концентрации лимфатического оттока от всей нижней конечности в регионарной паховой области и функционирующей роли как лимфатических сосудов, так и лимфатических узлов было решено провести исследование по формированию ЛВА с эфферентными, постнодальными лимфатическими сосудами в паховой области. Дополнительным аргументом является постулат Уолфа Рудбека (младшего) о том, что прежде, чем лимфа попадает в венозный сосуд, она должна пройти хотя бы один лимфатический узел.

Цель работы – изучить значение операции ЛВА с использованием эфферентных (постнодальных) лимфатических сосудов у больных с вторичной лимфедемой после лечения рака тазовых органов на фоне стандартной компрессионной терапии.

Материалы и методы. Исследования проведены у 18 больных с односторонней лимфедемой нижней конечности, которая развилась после комбинированного лечения рака тазовых органов. Из них 10 (55,6%) были женщины и 8 (44,4%) мужчины. У всех пациентов вторичная лимфедема развилась в сроки от 0,5-2 лет, у женского пола после лечения гинекологического рака, а у мужчин после лечения рака предстательной железы. В качестве стандартного лечения все пациенты использовали методы компрессионной терапии в виде компрессионно-эластических изделий 2 класса компрессии. Доступ к лимфатическим и венозным сосудам осуществлялся в паховой области в проекции на 2 см ниже паховой складки. Перед операцией интрадермально на 5-10 см ниже вводили 1,0 мл 2,5% синьки Эванса. Разрез кожи проводился параллельно паховой складке. Выделяли приток БПВ v. epigastrica superficialis, Который обычно составляет 2-3 мм в диаметре. Затем выделяли лимфатические сосуды, которые отходили от лимфатического узла в паховой области. Диаметр лимфатических сосудов колебался от 0,5 до 1,1 мм. Выбирали «функционирующие» лимфатические сосуды, которые прокрашивались синькой и при пересечении и проксимальной компрессии из них происходило истечение лимфы.

Для ЛВА использовалась методика Дени, которая заключалась в имплантации концов пересеченных лимфатических сосудов в просвет вены и фиксация их нитью 10/0. Одновременно проводилась имплантация 1-2 или 3 сосудов. Избыточный просвет вены герметизировался узловыми швами той же нити для предотвращения лимфо- или кровоистечения из анастомоза. Функционирование ЛВА проводилось методом наружной компрессии тканей бедра. Заполнение вены лимфой, окрашенной в синий цвет, являлось критерием его проходимости. Изучение эффективности ЛВА с использованием эфферентных лимфатических сосудов, взятых после лимфатического узла, проводилось с применением принципа обобщения линейных результатов измерения, который положен в основу формулы Н.Н. Осмоловской. Суть ее заключается в расчете процентного соотношения среднего арифметического значения всех пораженных сегментов конечности до и после лечения, позволяющие, таким образом, оценить динамику изменения размеров всей конечности. Для этого использовалась сумма показателей окружности на 4 уровнях пораженной конечности. Показатель СОК% – процентное снижение окружности конечности до/после лечения. Измерения конечности проводили до операции и на 1сутки, на 5 сутки и через 1 месяц после операции. По дизайну работа представляет собой ретроспективное, одноцентровое исследование. Для оценки результатов исследования использовалась описательная или дескрептивная статистика с обработкой эмпирических данных, и их систематизацией. Для оценки результатов использовались непараметрические статистики (при сравнении независимых групп применялся тест Уилкоксона, при сравнении зависимых групп Манна-Уитни) при $P \leq 0,05$ различия между группами считали значимыми.

Результаты и обсуждение. Лимфедема создает огромные физические, психосоциальные и эмоциональные проблемы для человека, что требует определения стратегии снижения риска её развития, особенно в популяции больных раком тазовых органов. Обучение профилактическим мероприятиям в сочетании с компрессионной терапией и упражнениями, не снижает у них частоту развития лимфедемы, а может только отсрочить её развитие [Shallwani S.M., 2021]. На основании многочисленных рандомизи-

рованных, многоцентровых исследований объективно доказана возможность длительного функционирования ЛВА [Carl H., 2017]. Проходимость ЛВА подтверждена с использованием методов радиоизотопной лимфографии, МРТ-лимфографии и флюоресцентной лимфографии [Coriddi M., 2020]. В тоже время в литературе нами не были найдены работы по использованию эфферентных лимфатических сосудов после регионарных лимфатических узлов. Суть нашей работы заключается в использовании перистальтической деятельности как лимфатических сосудов, так и лимфатических узлов, что позволяет объединить современную идею [Pak C.S., 2021] с одновременным использованием ЛВА и лимфонодуловенозного анастомоза. Важным компонентом прогнозирования эффективности ЛВА является использование функционирующих лимфатических сосудов и узлов [Cha H.G., 2021; Pak C.S., 2021]. В нашей работе нами использовалась простая методика цветной лимфографии с функциональными компрессионными пробами, которые позволяли проводить визуальную оценку функционирования лимфатических сосудов и узлов по разработанным нами критериям прогнозирования [Малинин А.А., 2018]. В послеоперационном периоде на фоне проводимой компрессионной терапии наблюдался регресс отека нижней конечности при использовании эфферентных лимфатических сосудов, СОК% на первые сутки в среднем составил 25,3%±4,3%, на 5 сутки (при выписке) 48,3%±6,9% и через 1 месяц 63,7±9,3% ($P<0,05$). Дальнейшие исследования окружности показали стабилизацию динамики по регрессии объемов конечности, которая зависела от периодичности и постоянстве проведения комплексной терапии лимфатических отеков. Дополнительно было отмечено уменьшение проявлений целлюлита у 5(50%) из 10 пациентов с жалобами на гиперемию кожи и болезненность тканей.

Выводы. Декомпрессия лимфогипертензии при вторичной лимфедеме после лечения рака тазовых органов путем формирования ЛВА с эфферентными лимфатическими сосудами после лимфатического узла приводит к регрессу отека. На фоне проводимой компрессионной терапии после операции отмечается прогрессирующий регресс отека, который в течение 1 месяца составляет 63,7±9,3% от исходных значений до операции. Операция

лимфатического дренирования в регионарной области позволяет значительно повысить эффективность стандартной компрессионной терапии и купировать клинические проявления целлюлита и болевого симптома.

Литература:

1. Малинин А.А., Джабаева М.С. Критерии эффективности лимфовенозного дренирования при вторичной лимфедеме конечностей В книге: Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Материалы XIII международной научно-практической конференции памяти академика Ю.И. Бородина. 2018; 74-75. ISBN:978-5-94520-092-0.
2. Малинин А.А., Сергеев С.Ю., Джабаева М.С. Тактика лечения послеоперационной лимфореи в сосудистой хирургии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20(5): 96.
3. Carl H, Walia G, Bello R, Clarke-Pearson E, Hassanein A, Cho B, Sacks J. Systematic Review of the Surgical Treatment of Extremity Lymphedema. Journal of Reconstructive Microsurgery. 2017; 33(06): 412–425. doi:10.1055/s-0037-1599100.
4. Cha HG, Oh TM, Cho MJ, Pak CSJ, Suh HP, Jeon JY, Hong JP. Changing the Paradigm: Lymphovenous Anastomosis in Advanced Stage Lower Extremity Lymphedema. Plastic and reconstructive surgery. 2021;147(1): 199-207.
doi: 10.1097/PRS.0000000000007507.
5. Coriddi M, Dayan J, Sobti N, Nash D, Goldberg J, Klassen A, Mehrara B. Systematic review of patient-reported outcomes following surgical treatment of lymphedema. Cancers. 2020; 12(3): 565. doi.org/10.3390/cancers12030565.
6. Deura I, Shimada M, Hirashita K, Sugimura M, Sato S, Sato S, Oishi T, Itamochi H, Harada T, Kigawa J. Incidence and risk factors for lower limb lymphedema after gynecologic cancer surgery with initiation of periodic complex decongestive physiotherapy. Int. J. Clin. Oncol. 2015; 20: 556–560. doi.org/10.1186/s12905-017-0403-1.
7. Hayes SC, Janda M, Ward LC, Reul-Hirche H, Steele ML, Carter J, Quinn M, Cornish B, Obermair A. Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort

study on prevalence, incidence and risk factors. Gynecol. Oncol. 2017; 146: 623-629. doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.004.
8. Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K, Naritaka K. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: A hospital-based retrospective cohort study. BMC Women Health 2017; 17: 50. https://doi.org/10.1186/s12905-017-0403-1.
9. Pak CS, Suh HP, Kwon JG, Cho MJ, Hong JP. Lymph Node to Vein Anastomosis (LNVA) for Lower Extremity Lymphedema. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2021. doi.org/10.1016/j.bjps.2021.01.005.
10. Shallwani SM, Towers A, Newman A, Salvador S, Yung A, Gilbert L, Thomas D. Feasibility of a Pilot Randomized Controlled Trial Examining a Multidimensional Intervention in Women with Gynecological Cancer at Risk of Lymphedema. Current Oncolog. 2021; 28(1): 455-470. doi:10.3390/curroncol28010048.

Ключевые слова: вторичная лимфедема; гинекологический рак; рак предстательной железы; лимфовенозный анастомоз.

СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО ДИВЕРТИКУЛИТА ЛЕВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Матийцив А.Б., Гринцов А.Г., Пилюгин Г.Г.
Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, Донецкая Народная Республика
hirurgia-fipo@dnmu.ru

Введение. В последнее время отмечается по данным колоноскопии рост дивертикулярной болезни в популяции, которая встречается у каждого второго жителя планеты в возрасте старше 70 лет [6, 9]. Следует отметить, что всего 20% пациентов отмечают клинические проявления данного заболевания и только лишь от 10% до 25% из них обращаются за медицинской помощью [1]. Традиционная комплексная терапия неосложненного острого

дивертикулита левой половины ободочной кишки включает антибиотики, покой для кишечника, спазмалитические и противовоспалительные препараты. Обоснованием применения антибиотиков является исторически принятая идея об инфекционной этиологии данного заболевания, причем последние обычно назначаются в течение 7-10 дней, а бактерицидное действие препарата направлено как на грамотрицательные, так и на анаэробные возбудители. Однако за последнее десятилетие в литературе появились предположения, что острый дивертикулит имеет скорее воспалительный, чем инфекционный патогенез, что послужило основанием дискуссии среди клиницистов о целесообразном применении антибиотикотерапии. Литературные данные показывают, что лечение неосложненного острого дивертикулита левой половины ободочной кишки без применения антибиотиков возможно и эффективно т.к. не влияет на сроки пребывания в стационаре, длительность ремиссии, частоту возникновения осложнений и связанных с последними оперативными вмешательствами [4, 7]. Применение антибиотиков при неосложненном остром дивертикулите согласно рекомендациям, закрепленных в пересмотренных национальных руководствах ряда Европейский гастроэнтерологических обществ, индивидуально, зависит от общего состояния пациента, например, иммуносупрессия. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о состоянии регионарных лимфатических узлов у больных с неосложненной формой острого дивертикулита левой половины ободочной кишки.

Цель работы – изучить состояние регионарных лимфатических узлов у больных с неосложненной формой острого дивертикулита левой половины ободочной кишки.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач проанализированы результаты 19 аутопсий. Критериями включения в исследование явились прижизненные клинические признаки неосложненной формы острого дивертикулита левой половины ободочной кишки, подтвержденные эндоскопически либо рентгенологически. Критериями включения явились полные дивертикулы сигмовидной кишки: слизистый и подслизистый слой располагался вдоль фасциального футляра, окружающего трансмуральные сосуды и представленного в виде соединительной

ткани с сохранением части мышечных волокон. Отсутствие мышечной оболочки и расположение подслизистого слоя на уровне серозы явилось критерием исключения.

Результаты и обсуждение. Результаты патологоанатомического исследования установили следующее. Морфологически доказано наличие воспалительных инфильтратов у устья дивертикула, которые преимущественно состояли из лимфоидных элементов, занимали обширные участки как непосредственно в криптах слизистой, так и вокруг кровеносных сосудов. Сосудистый компонент был представлен полнокровием, в отдельных сосудах пристеночно располагались мелкие группы полиморфоядерных лейкоцитов и лимфоцитов. При морфологическом изучении регионарных лимфатических узлов определялось очаговое фиброзное утолщение капсулы с плазматической инфильтрацией и незначительным экстракапсулярным лимфоцитозом. Кроме этого, имела место расширение синусов, десквамация эндотелия, гиперплазия фолликулов наряду с разрастанием соединительной ткани. Обращала на себя внимание доброкачественная гиперплазия всех отделов за счет зрелых и менее зрелых лимфоцитов, которые были представлены преимущественно плазматическими клетками. Во всех случаях лимфоидная ткань демонстрировала доброкачественную гиперплазию, характерную хронического воспалительного процесса в тканях. Общеизвестно, что слизистая оболочка ободочной кишки выполняет защитные функции, участвует в гомеостазе иммунной системы. Результаты наших исследований подтверждают данные ряда авторов и свидетельствуют наличии хронической воспалительной реакции в слизистом и подслизистом слое левой половины ободочной кишки, у больных с острым дивертикулитом. Данное патологическое состояние сопровождается изменением микробиоты кишечника с увеличением количества микроорганизмов, разлагающих муцин, тем самым оказывая повреждающие действия на слизистую, а в дальнейшем приводит к нарушению целостности эпителиального барьера [2, 3, 5]. Литературные данные доказывают присутствие дисбактериоза преимущественно за счет количества бактерий, обладающих противовоспалительной активностью, которая, по-видимому, поддерживает воспалительную реакцию в слизистой,

способствуя возникновению порочного круга между воспалением, вызванным дисбактериозом, и дисбиозом, вызванным воспалением [8, 10]. Можно предположить, что регионарный мезаденит у больных, страдающих острым неосложненным дивертикулитом левой половины ободочной кишки, приводит к нарушению микроциркуляции в слизистой оболочки и предполагает дальнейшее развитие заболевания. Полученные данные расширяют представление о звеньях патогенеза острого дивертикулита и могут быть использованы при разработке новых более эффективных методов данного заболевания.

Выводы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что острый неосложненный дивертикулит левой половины ободочной кишки сопровождается доброкачественной гиперплазией регионарных лимфатических узлов за счет зрелых и менее зрелых лимфоцитов, которые представлены преимущественно плазматическими клетками, что характерно для хронического мезаденита.

Литература:

1. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, Fletcher JG, Ewelukwa O, Pendlimari R et al. Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. Am J Gastroenterol. 2015;110(11):1589-96.
2. Barbara G, Scaioli E, Barbaro MR et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. Gut. 2017;66(7):1252-1261.
3. Carabotti M, Cuomo R, Barbara G, et.al. : Demographic and clinical features distinguish subgroups of diverticular disease patients: Results from an Italian nationwide registry. *United European Gastroenterol J.* 2018;43:205064061876495 10.1177/2050640618764953.
4. Ferrer EO, Ruiz EN, Hidalgo GLA et al. Selective non-antibiotic treatment in sigmoid diverticulitis: is it time to change the traditional approach? Tech Coloproctol. 2016;20:309-315.
5. Hupfeld L, Burcharth J, Pommergaard HC, et al.: Risk factors for recurrence after acute colonic diverticulitis: a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(5):611-22. 10.1007/s00384-017-2766-z.
6. Ceresoli M, Bianco GL, Gianotti L and Nespoli L. Inflammation management in acute diverticulitis: current perspectives. J Inflamm Res. 2018; 11: 239–246.

7. Mora Lopez L, Ruiz-Edo N, Serra Pla S et al. Multicentre, controlled, randomized clinical trial to compare the efficacy and safety of ambulatory treatment of mild acute diverticulitis without antibiotics with the standard treatment with antibiotics. Int J Colorectal Dis. 2017;32:1509-1516.
8. Peery AF, Keku TO, Addamo C et al.: Colonic Diverticula Are Not Associated With Mucosal Inflammation or Chronic Gastrointestinal Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):884–891.e1. 10.1016/j.cgh.2017.05.051.
9. Wheat CL, Strate LL. Trends in Hospitalization for Diverticulitis and Diverticular Bleeding in the United States From 2000 to 2010. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):96-103 e1.
10. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G: Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):18-26. 10.1038/mi.2016.75 .

Ключевые слова: острый дивертикулит; морфология; региональный мезаденит.

ГЕМАТО-ЛИМФАТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР И ОСОБЕННОСТИ АПОПТОЗА КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ, МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

[1]Мичурина С.В., [2*]Васендин Д.В., [1]Ищенко И.Ю., [1]Архипов С.А.
[1]Научно-исследовательский институт клинической экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия; [2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный университет геосистем и технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия
vasendindv@gmail.com

Введение. В настоящее время в мире, особенно в развитых странах, наблюдается значительный рост ожирения, сахарного диабета и связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений, смертность от которых превышает смертность от онкологии. Тесная взаимосвязь между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), развитием ожирения, метаболического синдрома и

сахарного диабета 2 типа (СД2) свидетельствует, что среди органов-мишеней при этих состояниях печень и ее лимфатический регион занимают главенствующую позицию. Структурный след метаболических изменений в печени при развитии ожирения и СД2 в значительной степени определяется состоянием синусоидных клеток, участвующих в образовании гемато-лимфатического барьера: в том числе эндотелиоцитов, клеток Купфера, клеток Ито и Pit-клеток [1]. Представляет значительный теоретический и практический интерес изучение (с применением современных иммуногистохимических подходов) особенностей структурно-функциональных изменений «корней» лимфатической системы печени при ожирении, СД2, что будет способствовать поиску потенциальных методов управления этими патологическими состояниями. Нами ранее выявлено, что клетки синусоидов печени принимают участие в лимфатическом транспорте гиалуронана (ГН) при функциональной световой эпифизэктомии, СД2, ожирении и пространство Диссе может рассматриваться в качестве прелимфатиков печени [2, 3]. Установлено, что LYVE-1 **(***lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor*) играет важную роль в транспорте и обороте гиалуроновой кислоты (ГК) на поверхности лимфатического эндотелия [4-6], однако до сих пор не ставился вопрос о влиянии лимфатической системы печени, особенно ее «корней»-прелимфатиков на процессы программируемой клеточной гибели.

Цель работы – изучение особенностей экспрессии LYVE-1 в эндотелиальных клетках синусоидов (СЭК) печени и их сопряженность с активностью белков семейства Bcl2, контролирующих развитие митохондриальной «ветви» апоптоза у мышей линии BKS.Cg-*Dock7*^{m} +/+ *Lepr*^{db}/J с моделью ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на базе ЦКП «SPF-виварий» (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI62114X0010) ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН» (к.б.н. Е.Л. Завьялов). Иммуногистохимическое выявление маркера LYVE-1 проводили на срезах толщиной 3 мкм с помощью непрямого авидин–биотинового ABC-пероксидазного метода с использованием наборов *VECTASTAIN Universal Quick Kit (Vector Laboratories,* США), антител

к LYVE-1 *(Isotype: Rabbit polyclonal, bs-1311R; Bioss*), хромогенного субстрата (*ImmPACT DAB, Vector Laboratories,* США). Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков семейства Bcl-2 проводили на парафиновых срезах печени с помощью непрямого авидин–биотинового АВС-пероксидазного метода с использованием набора "Vectastain Universal Elite ABC Kit" ("Vector Laboratories", Catalog Number PK-7200). На последнем этапе иммуногисто-химическую окраску осуществляли в хромогенном субстрате, содержащем диаминобензидин (раствор готовится ex tempore из компонентов набора "ImmPACT DAB", "Vector Laboratories», Catalog Number SK-4105). Для количественной оценки определяли площадь иммуногистохимического окрашивания клеток на LYVE-1 и на белки семейства Bcl-2. С помощью программы "Image J" определяли среднюю площадь зон (в кв. пикселях) с окраской на Bad и Bcl-2 у *db/db* мышей в возрасте 9 и 18 недель. Вычисляли индекс отношения площади экспрессии Bcl-2 к площади экспрессии Bad.

Результаты и обсуждение. В печени мышей *db/db,* генетически предрасположенных к развитию ожирения и СД2 обнаружены структурные изменения клеток печени, свидетельствующие о развитии у них НАЖБП. Структурные изменения гепатоцитов у мышей *db/db* характеризовались развитием диффузной мелко- и крупнокапельной липидной инфильтрацией, аккумуляцией гликогена, гиперплазией гладкой эндоплазматической сети и компартментализацией мито-ГЭР-комплексов. Наблюдался выраженный транспорт липидов в желчные капилляры и в пространство Диссе. Ультраструктурно определялись застой лимфы, нарушения энергетического и белоксинтезирующего аппаратов клеток, аккумуляции жиров, гликогена. Такие морфологические перестройки способствуют развитию тканевой гипоксии, оксидативного стресса и повреждению митохондрий, являющихся индукторами клеточной гибели [3, 7]. Иммуногистохимически выявляется слабая экспрессия LYVE-1$^-$ на мембранах отдельных СЭК печени мышей *db/db*. При хроническом гепатите и циррозе печени также выявлено снижение экспрессии LYVE-1$^-$ в СЭК, особенно в областях, прилегающих к активным воспалительным или

фиброзным поражениям. При этом указывается, что СЭК в пораженных участках, демонстрируя ослабление LYVE-1⁻,теряют фенестрацию, что напрямую способствует повреждению гепатоцитов [4, 5]. В свете этих данных выявленная нами слабая экспрессия LYVE-1 на мембранах СЭК печени свидетельствует о закрытии внутриклеточных отверстий (ситовых полей), что способствует снижению эндоцитозной активности СЭК, затруднению гематотканевого обмена и дренажа лимфы в печени при развитии ожирения и СД2. На поверхности СЭК лежит гликокаликс, барьер полисахаридов, который изолирует их от крови. Роль гликокаликса динамична и сложна благодаря огромному количеству компонентов, одним из которых является ГН, который выполняет широкий спектр функций в зависимости от его молекулярной массы, его модификации и лиганд–рецепторных взаимодействий. Выявлено, что ГН может передавать механосенсорную информацию от крови непосредственно в цитоскелет СЭК. Взаимодействие между рецептором CD44 и ГН является движущей силой рекрутирования лейкоцитов [6]. Выявленные нами микроструктурные и молекулярные перестройки в печени мышей с моделью ожирения, развития метаболического синдрома и СД2 характеризуют разбалансировку корней лимфатической системы в печени, нарушение морфологической организации гемато-лимфатического барьера, затруднение оттока лимфы и дренажа желчи от органа. Это свидетельствует о значительной нагрузке на лимфатическую (дренажную, сосудистую) систему печени и способствует развитию тканевой гипоксии, нарушению энергетического, белоксинтетического аппаратов клеток, углеводного обмена и создает условия для развития апоптоза [8]. Защитные свойства СЭК теряются после повреждения печени. На ранней стадии фиброза печени СЭК демонстрируют потерю окон и формирование субэндотелиальной базальной мембраны. Это явление получило название капилляризации синусоидальной оболочки печени, что приводит к снижению проницаемости СЭК и различные метаболиты с трудом попадают в кровоток, усугубляя патологическое повреждение печени и приводя к нарушению микроциркуляции печени, что предшествует фиброзу

органа [9]. Термин «капилляризация» указывает на потерю специализированного фенотипа СЭК печени и на приобретение свойств обычных капилляров. Недавние исследования показали, что капилляризация также способствует развитию фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени [10]. При этом активированные клетки Ито способствуют отложению внеклеточного матрикса в пространстве Диссе, образуя непрерывную базальную мембрану, состоящую в основном из коллагена, который ингибирует проницаемость пространства Диссе.

Установлено, что потеря оконных проемов (дефенестрация) СЭК может быть ранним шагом в развитии НАЖБП [9]. СЭК также выполняют активную эндоцитозную функцию и играют важную роль в регуляции микроциркуляции печени и секреции внеклеточного матрикса. Было показано, что дефенестрация СЭК представляет собой важный патогенетический механизм, способствующий развитию НАЖБП, поскольку при этом нарушается поглощение печенью различных липопротеинов, что может приводить к стеатозу печени, циррозу или гепатоцеллюлярной карциноме. В ответ на липопоксию гепатоциты и СЭК генерируют реактивные виды кислорода (ROS) и инициируют воспалительную реакцию, которая усугубляет повреждение печени. Другим важным процессом, который связывает СЭК с фиброзом органов, является эндотелиальный мезенхимальный переход, *т.е.* механизм, с помощью которого эндотелиальные клетки преобразуются в миофибробласты [6]. Помимо их важной роли в прогрессировании фиброза, СЭК также участвуют в его разрешении, главным образом за счет секреции VEGF и опосредуя инфильтрацию моноцитов в печени. По всем ранее указанным причинам нацеливание на СЭК может иметь огромное значение при лечении фиброза печени. Более того, СЭК являются отличными мишенями для доставки лекарств из-за их уникальных свойств и существует множество стратегий, способных достичь СЭК и изменить дисрегулируемые пути. В клетках печени половозрелых мышей *db/db*, нами выявлен слабый антиапоптотический $Bcl\text{-}2^{-}$ сигнал, на фоне усиления экспрессии проапоптотического белка Bad^{+}. Морфометрически выявлено

значимое возрастание площади экспрессии белка Bad и значительное снижение индекса отношения площадей экспрессии Bcl-2/Bad (по сравнению с животными этой линии в возрасте 9 недель). Такие изменения свидетельствуют о развитии митохондриальной «ветви» апоптоза в клетках печени при ожирении и СД2 [7]. В данном исследовании нами выявлены наибольшие изменения в СЭК кровеносных синусоидных капилляров печени. Мы только начинаем понимать всю сложность функций эндотелиальных клеток. В настоящее время доказано, что эти клетки управляют регенерацией печени, как «пространственно-временной реостат». Они, динамически регулируя экспрессию ангиопоэтина-2, управляют собственной регенерацией, не только контролируют пролиферацию гепатоцитов, но и поддерживают восстановление соединительной ткани, регулируют созревание и состояние покоя кровеносных сосудов [8].

Выводы. Таким образом, иммуногистохимические изменения эндотелиальных клеток синусоидов печени мышей линии BKS.Cg-*Dock7*^{m} +/+ *Lepr*^{db}/J с моделью ожирения и сахарного диабета 2 типа, демонстрируя ослабление LYVE-1^{-} сказываются на реализации процессов апоптоза клеток печени, поворачивая «реостат жизни и смерти» клеток в сторону смерти.

Литература:

1. Pandey E, Nour SA, Harris EN. Prominent Receptors of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Liver Homeostasis and Disease. *Front Physiol.* 2020 Jul 21;11:873.
2. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С *Лимфология*. Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012: 1179.
3. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Мичурина С.В., Шурлыгина А.В. *Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина.* Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012: 208.
4. Kus E, Kaczara P, Czyzynska-Cichon I, Szafranska K, Zapotoczny B, Kij A, Sowinska A, Kotlinowski J, Mateuszuk L, Czarnowska E, Szymonski M, Chlopicki S. LSEC Fenestrae Are Preserved Despite

Pro-inflammatory Phenotype of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Mice on High Fat Diet. *Front Physiol*. 2019 Feb 12;10:6.
5. Arimoto J, Ikura Y, Suekane T, Nakagava M, Kitabayashi C, Iwasa Y, Sugioka K, Naruko T, Ueda M. Expression of LYVE-1 in sinusoidal endothelium is reduced in chronically inflamed human livers. *J. Gastroenterol*. 2010. 45 (3): 317-325.
6. Queisser KA, Mellema RA, Petrey AC. Hyaluronan and Its Receptors as Regulatory Molecules of the Endothelial Interface. *J Histochem Cytochem*.2021 Jan;69(1):25-34.
7. Michurina SV, Ischenko IYu, Klimontov VV, Archipov SA, Myakina NE, Cherepanova MA, Zavjalov EL, Koncevaya GV, Konenkov VI. Linagliptin alleviates fatty liver disease in diabetic db/db mice. *World J. Diabetes*. 2016. 7: 31-33.
8. Мичурина С.В., Ищенко И.Ю., Архипов С.А., Климонтов В.В., Рачковская Л.Н., Коненков В.И., Завьялов Е.Л. Влияние комплекса мелатонина, оксида алюминия и полиметилсилоксана на экспрессию LYVE-1 в печени мышей с моделью ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016. 162 (8): 238-241.
9. Zheng Y, Wang J, Wang J, Xie H, Zhao T. Effect of Curcumol on the Fenestrae of Liver Sinusoidal Endothelial Cells Based on NF-κB Signaling Pathway Hans. Evid Based Complement. *Alternat Med*. 2020 May 28;2020:8590638.
10. Baiocchini A, Del Nonno F, Taibi C, Ubaldo V-C, Gianpiero D, Mauro P, Laura F. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) modifications in patients with chronic hepatitis C. *Sci Rep*. 2019 Jun 19;9(1):8760.

Ключевые слова: ожирение; сахарный диабет; печень; эндотелиальные клетки синусоидов; LYVE-1; Bcl-2; Bad.

СОДЕРЖАНИЕ

стр

Летягин А.Ю. ……. 1

Абаева Т.С., Тухватшин Р.Р., Жанганаева М.Т. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПЕРИОДА ДЕТСТВА И II ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ……..…..... 3

Абдрешов С.Н., Кожаниязова У.Н., Демченко Г.А., Булекбаева Л.Э., Ахметбаева Н.А., Наурызбай У.Б., Нурмаханова Б.А. ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ НА ТИРЕОИДНЫЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЛИМФЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ ……. 6

Абдурахманов М.М., Абдурахманов З.М. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ЛИМФОВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ КОРРЕКЦИИ ЛИМФО-ФЛЕБОГЕМОДИНАМИКИ 11

Абышев А.А., Надеев А.П. ДИНАМИКА БЦЖ-ГРАНУЛЕМАТОЗА В ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ ……..…… 15

Азизов Г.А., Джумабаев Э.С.,Умурзаков Ж.Ж. ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ТРОМБОФЛЕБИТОМ ПОДКОЖНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ..…… 18

Айдагулова С.В., Ракитин Ф.А., Нимаев В.В., Маринкин И.О. БИОДЕГРАДАЦИЯ ГЕПАРАНСУЛЬФАТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА – НОВЫЙ АСПЕКТ В ПАТОМОРФОГЕНЕЗЕ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТОК МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА ……. 22

Акрамов Э.Х., Бейсембаев А.А., Габитов В.Х., Курамаева Т.Э., Сулайманкулова С.К., Омурбек уулу Улукмырза, Халмурзин А.А. БАКТЕРИЦИДНО-ЛИМФО-СТИМУЛИРУЮЩИЙ КОКТЕЙЛЬ В ЛЕЧЕНИИ ФЛЕГМОН СТОПЫ ……. 27

Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Шелыгин Ю.А. ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ С ИНДОЦИАНИНОМ ЗЕЛЕНЫМ В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА …….. 33

Апханова Т.В., Герасименко М.Ю., Сергеев В.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В., Сапелкин С.В., Саганова Т.Р. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛИПЕДЕМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ И НУТРИЦЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ …….……. 38

Арбеньева Н.С., Братко В.И., Повещенко О.В., Трунов А.Н., Черных В.В. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО УВЕИТА, СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ ……...…… 45

Асташов В.В., Кучук А.В., Рухадзе Д.Н., Дробышева М.М., Баснакьян К.С. ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИЯ В РАЗНЫХ УЧАСТКАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ …….. 49

Балмагамбетова А.Д. ИЗУЧЕНИЕ ВНУТРИОРГАННОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ЖЕЛУДКА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ХРОМОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ..……..… 53

Бахмет А.А. МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В СТЕНКЕ МОЧЕТОЧНИКОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ ….……..…….…… 58

Бгатова Н.П., Ломакин А.И., Таскаева Ю.С., Макарова В.В., Летягин А.Ю. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, СОДЕРЖАНИЕМ КРОВЕНОСНЫХ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ В ОПУХОЛИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ ……... 61

Бгатова Н.П., Гогаева И.С., Таскаева Ю.С., Соловьева О.И., Завьялов Л.Е. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ АУТОФАГИИ В ЭПИТЕЛИОЦИТАХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПОЧКИ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ОТДАЛЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И ВВЕДЕНИЯ КАРБОНАТА ЛИТИЯ …… 65

Бейсембаев А.А., Песин Я.М, Габитов В.Х. ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ ПРИ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ …… 70

Беленький В.Я., Ивлюшкин В.В., Пушкарёв С.В., Мишина С.М., Рачковская Л.Н., Соболева Н.Ф., Сотников А.А., Летягин А.Ю. ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ ТЕРМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 74
Бондаренко Н.А., Суровцева М.А., Ким И.И., Лыков А.П., Журавлева И.Ю., Кузьмин В.С., Повещенко О.В. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ БИОПРОТЕЗОВ НА ОСНОВЕ КСЕНОГЕННОГО ПЕРИКАРДА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЛИНИИ EA.hy 926……. 77
Булумбаева Д.М., Климонтов В.В. ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: РОЛЬ В МЕТАБОЛИЗМЕ И ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ОЖИРЕНИИ …… 82
Горчаков В.Н., Горчакова О.В., Колмогоров Ю.П., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н. КОНЦЕПЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РЕГИОНА В РЕАЛИЗАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ И СТРУКТУРЫ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ СТАРЕНИИ …..…… 86
Гуляева К.К., Фомичев А.В., Повещенко О.В., Карева Ю.Е., Чернявский А.М., Минин С.М., Лыков А.П., Никитин Н.А. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДА ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА, ОБРАБОТАННЫХ ЭРИТРОПОЭТИНОМ, В ХИРУРГИИ ИБС …… 90
Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., Кадиев А.Ш., Малачилова М.М. МОРФОЛОГИЯ ГРУППОВЫХ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ КИШЕЧНИКА ПРИ ОБЕЗВОЖИВАНИИ …..……. 93
Дадаев Ш.А., Хасанов С.М., Исаков Ш.Ш. ЗАБРЮШИННАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНО-КВАНТОВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ..……..…… 100
Даценко Н.С., Агеева Т.А., Якимова А.В., Маринкин И.О. СТРУКТУРНЫЕ МАРКЕРЫ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ ……..…… 103

Демехова М.Ю., Лобастов К.В., Счастливцев И.В. ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН НА ФОНЕ ЛИМФЕДЕМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ..…….…… 106
Демченко Г.А., Нурмаханова Б.А., Абдрешов С.Н., Осикбаева С.О., Тулеуханов С.Т., Боранбаева Г., Иманкулова С.К., Булекбаева Л.Э. СОСТАВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ……. 108
Дергачева Т.И., Шурлыгина А.В., Климонтов В.В., Старкова Е.В. МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА У САМОК КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ ..…… 116
Джумабаев Э.С., Джумабаева С.Э. COVID-9: ЧТО МОЖЕТ СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЛИМФОЛОГИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ? ..……..…….. 120
Джумабаев Э.С., Саидходжаева Д.Г., Хакимов В.А., Джумабаева С.Э. ИТОГИ ПОЛУВЕКОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛИМФОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА В ЧЕТЫРЕХСОТЛЕТНЕЙ ИСТОРИИ ЛИМФОЛОГИИ …….…… 123
Джумабаев Э.С. ЛИМФОГЕННАЯ ГИСТОРЕАНИМАЦИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛИМФОЛОГИИ XXI ВЕКА В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ …… 127
Дюсембаева А.Т., Исабекова У.А., Тусупова Н.М. СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЭКЗОТОКСИКОЗЕ …… 131
Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н., Галенок Р.Б., Айдагулова С.В. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЯЖЕЛОГО МЕТАЛЛА У КРЫС-ADOLESCENTS ……. 137
Ерофеев Н.П., Бубнова Н.А., Канина Л.Я., Махин Ю.Ю., Волков А.А. НАСОСНАЯ ФУНКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА – КЛЮЧ К УСПЕХУ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЫ ..……..…… 139
Жеравин А.А., Таранов П.А., Красильников С.Э., Чернявский А.М. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В РЕКОНСТРУКЦИИ ПРОТЯЖЕННЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ В ОНКООРТОПЕДИИ ..…….…... 146

Захаров А.А., Кащенко С.А., Моисеева М.И., Семенчук С.Н., Мосин Д.В. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ТИМУСА, СЕМЕННИКОВ, ГОРМОНАЛЬНОГО И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НЕПОЛОВОЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИМУНОФАНА ……..... 149

Золотарева М.А. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИОЛО-ВЕНУЛЯРНОГО КОМПОНЕНТА В СТЕНКЕ МОЧЕТОЧНИКОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН МЕЗОМОРФНОГО ТИПА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ ... 153

Илюхин Е.А., Якушкин С.Н, Демехова М.Ю. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ …..…….. 156

Ищенко И.Ю., Мичурина С.В., Архипов С.А. ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ LYVE- В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ СВЕТИНДУЦИРОВАННОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПИНЕАЛЭКТОМИИ …….. 159

Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Орлов Н.Б., Кабаков А.В., Лыков А.П., Коненков В.И. КОРРЕЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ЛИМФЕ С КЛЕТОЧНЫМ СОСТАВОМ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗОН БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ … 164

Кащенко С.А., Мосин Д.В., Захаров А.А., Моисеева М.И., Семенчук С.Н. ДИНАМИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ ИМУНОФАНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ …….…….. 170

Колпаков К.И., Летягина Е.А., Убшаева Ю.Б., Королев М.А. ВОЗМОЖНОСТИ ТРАБЕКУЛЯРНОГО КОСТНОГО ИНДЕКСА В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ …….. 174

Криницына А.А., Бгатова Н.П. ВЛИЯНИЕ КАРБОНАТА ЛИТИЯ НА АУТОФАГИЮ В НЕЙРОНАХ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ОТДАЛЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА 177
Kuznetsov A.V., Irhina I.S. MORPHOLOGICAL CHANGES OF TONSIL CELLS AFFECTED BY TRICHOMONAS ..……. 182
Лавров Р.Н., Сухоруков А.М., Богдашкин И.А., Мальцева М.Г. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ЛИМФОСТАЗА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ……..… 183
Летягин А.Ю. ПРИЖИЗНЕННАЯ ЛИМФОГРАФИЯ (ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ) ... 186
Летягин А.Ю., Рачковская Л.Н., Шурлыгина А.В., Рачковский Э.Э., Котлярова А.А., Королев М.А. СОРБЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ФИЗИЧЕСКОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ САНАЦИИ …..…..…… 192
Лыков А.П., Суровцева М.А., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Смагин М.А., Демура А.Ю., Повещенко О.В. ЛИЗАТ ТРОМБОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ …….. 200
Магер С.Н., Русакова Я.Л., Храмцов В.В., Агаркова Т.А., Двоеглазов Н.Г., Осипова Н.А. ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МЫШЕЙ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗАРАЖЕННЫХ ВИРУСОМ ЛЕЙКОЗА РАУШЕРА, ПРИ ВВЕДЕНИИ ИМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ……... 207
Майбородин И.В., Шевела А.А., Марчуков С.В., Хоменюк С.В, Михеева Т.В., Шевела А.И. НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА В РЕГИОНЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОСОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ …… 211
Макарова В.В., Таскаева Ю.С., Бгатова Н.П. УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ …… 221

Малеков Д.А., Канина Л.Я., Поздняков А.В., Сотникова Е.А., Новиков В.А. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ, ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ……..……..... 228
Малинин А.А., Прядко С.И., Пескова А.С., Чомаева А.А. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ ЛИМФОВЕНОЗНОГО АНАСТОМОЗА В ПАХОВОЙ ОБЛАСТИ С ПОСТНОДАЛЬНЫМИ ЛИМФАТИЧЕСКИМИ СОСУДАМИ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЕ ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ……. 234
Матийцив А.Б., Гринцов А.Г., Пилюгин Г.Г. СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО ДИВЕРТИКУЛИТА ЛЕВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ …… 239
Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю., Архипов С.А. ГЕМАТО-ЛИМФАТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР И ОСОБЕННОСТИ АПОПТОЗА КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ, МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА …….…….. 243
СОДЕРЖАНИЕ …..……..……..……..……. 250

XIV международная научно-практическая конференция памяти академика Ю.И. Бородина
ЛИМФОЛОГИЯ:
ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
К МЕДИЦИНСКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ
(материалы конференции)

Публикуется в авторской редакции.
Дизайн обложки – Ю.В. Нечай
Верстка – О.Н. Степаненко.

Подписано в печать 05.04.2021 г. Формат 60 × 84 / 16
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Ризография
Усл. печ. л. 15,54. Тираж 500 экз. Изд. № 37/1 с

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4. Тел.: (383) 225-24-29
Тел.: (383) 225-24-29. E-mail: sibmedisdat@mail.ru