

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ
И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМЕНИ Е.Д. ГОЛЬДБЕРГА

МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА – ТВОРЧЕСТВО МОЛОДЫХ

**Материалы региональной научной конференции
студентов, аспирантов и молодых ученых
(г. Томск, 25–26 октября 2023 г.)**

*Под редакцией
кандидата биологических наук О.Ю. Рыбалкиной,
кандидата медицинских наук Е.П. Федоровой*

Томск
Издательство Томского государственного университета
2023

УДК 61(063)
ББК 5я431
М42

Медицинская наука XXI века – творчество молодых :
М42 материалы региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (г. Томск, 25–26 октября 2023 г.) / под ред. О.Ю. Рыбалкиной, Е.П. Федоровой. – Томск : Издательство Томского государственного университета, 2023. – 40 с.
ISBN 978-5-907722-16-3

В сборнике представлены материалы конференции молодых ученых Сибирского федерального округа «Медицинская наука XXI века – творчество молодых». Конференция приурочена к знаменательной дате: 90-летию со дня рождения Евгения Даниловича Гольдберга, академика РАМН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, выдающегося ученого и организатора Института фармакологии Томского научного центра СО РАМН, который сейчас называется НИИ фармакологии и регенеративной медицины Томского НИМЦ и носит имя Е.Д. Гольдберга. Как и Евгений Данилович, сотрудники института придают важнейшее значение участию молодых ученых, аспирантов, студентов в научных исследованиях и связывают с их идеями перспективы новых научных достижений.

Для фармакологов, патофизиологов и специалистов в области клинических дисциплин.

УДК 61(063)
ББК 5я431

© Авторы статей, 2023
© Научно-исследовательский институт фармакологии
и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга
Томского НИМЦ, 2023
ISBN 978-5-907722-16-3

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПЕПТИДОМИМЕТИКА КАМП ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИИ В КОСТНОМ ЦЕМЕНТЕ

Е.А. Бондарева^{1, 2}, М.С. Солдатова², Е.М. Любушкина¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирск, Россия

² Филиал Федерального исследовательского центра института цитологии
и генетики Сибирского отделения Российской академии наук,
Новосибирск, Россия
e-mail: elena.bondarewa@mail.ru

Повсеместное применение антибиотиков приводит к росту устойчивых к ним микроорганизмов. Альтернативой являются пептиды, проявляющие широкий спектр биологических свойств¹. Важно определить антимикробные свойства пептидомиметика КАМП-1 при иммобилизации в костном цементе, используемом при эндопротезировании суставов.

Цель работы. Оценить антимикробные свойства синтетического пептидомиметика КАМП-1 и возможность его к экстракции из костного цемента в жидкую и плотную питательные среды.

Материалы и методы. Оценивалась возможность к экстракции из гранул с костным цементом синтетического пептидомиметика КАМП-1 в жидкую и плотную питательные среды. Исследовались гранулы костного цемента с дозировкой

¹ Кисиль О.В., Габриэлян Н.И., Малеев В.В. Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать? // Терапевтический архив. 2023. № 1.

исследуемого вещества 1 мг/г и 10 мг/г. Для контроля применялись гранулы костного цемента без пептида.

Посевная доза суточной культуры бактерий определялась по стандарту Mc Farland и контролировалась высевом на плотную питательную среду с дальнейшим подсчетом количества колониеобразующих единиц (КОЕ). В качестве тест-культур использовались штаммы *S. aureus* ATCC 6538 FDA 209P, *S. aureus* K17, *S. aureus* 209K в дозе $(6,39 \pm 0,87) \times 10^3$ КОЕ; *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli* 527- $(6,61 \pm 0,70) \times 10^3$ КОЕ, *B. cereus* ATCC 10702- $(6,5 \pm 0,76) \times 10^3$ КОЕ, *P. aeruginosa* ATCC 9027- $(6,06 \pm 1,11) \times 10^3$ КОЕ, *C. hoffmani* K22 $(6,5 \pm 0,76) \times 10^3$ КОЕ.

Результаты. На жидкой среде наблюдалась антибактериальная активность КАМП-1 в дозировке 10 мг/г по отношению ко всем тестовым культурам микроорганизмов. Гранулы с дозой 1 мг/г исследуемого вещества эффекта не показали.

Максимальная зона задержки роста (ЗЗР) наблюдалась для культуры коринебактерий (более 21 мм при дозе 10 мг/г и 13 мм при дозе 1 мг/г). ЗЗР для трех штаммов *S. aureus* составила 11–12 мм при дозе пептида 10 мг/г и 6–8 мм при дозе 1 мг/г. Штаммы *E. coli* и *B. cereus* имели схожие результаты: 9 мм при дозе пептида 10 мг/г и 6–7 мм при дозе 1 мг/г. Для *P. aeruginosa* показатель ЗЗР был выявлен только в дозе 10 мг/г и составил 8 мм.

Выводы. КАМП-1 способен к диффузии из костного цемента в питательную среду с сохранённой антимикробной активностью в концентрации 10 мг/г.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИНДОЛА НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У КРЫС

О.И. Дунаева

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
e-mail: olgadunaeva24@mail.ru

Одним из факторов, вызывающих повышение артериального давления (АД), является ангиотензин II (АТ II), эффект которого реализуется при взаимодействии с рецептором ангиотензина 1 типа (АТ1). Поиск новых соединений, перспективных в качестве блокаторов данного рецептора, с целью снижения повышенного АД является актуальным.

Цель работы. Исследование влияния однократного внутривенного, внутрижелудочного и курсового введения соединения Vol01 на показатели артериального давления у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах самцах стока Wistar и линии SHR (spontaneously hypertensive rats). В первой серии исследований Vol01 вводили однократно внутривенно (0,5 мг/кг) наркотизированным крысам Wistar. До и после введения Vol01 внутривенно вводили АТ II в дозе 120 нг/кг. Во второй серии экспериментов Vol01 вводили бодрствующим крысам Wistar, однократно внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг. Курсовое введение соединения внутрижелудочно однократно ежедневно в течение 6 недель, в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг, проводилось на крысах линии SHR. В качестве препарата сравнения использовали лозартан. АД регистрировали с использованием системы Biopac («Biopac

Systems, Inc.», США). Статистическую обработку проводили с использованием программы «Statistica 8.0». Для оценки достоверности различий использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни.

Результаты. Введение АТ II сопровождается кратковременным повышением АД (60–100 с). Соединение Vol01 при внутривенном введении через 15 мин приводило к статистически значимому снижению среднего артериального давления как по сравнению с исходными значениями, так и с препаратом сравнения. Повторное введение АТ II на фоне как лозартана, так и Vol01 не приводило к возрастанию АД. Через 3 ч после внутрижелудочного введения соединения Vol01 у бодрствующих крыс Wistar наблюдалось статистически значимое снижение АД, сопоставимое по выраженности эффекта с лозартаном. Курсовое введение Vol01 крысам SHR в дозе 1 мг/кг по выраженности эффекта было сопоставимо с лозартаном. При курсовом введении Vol01 в дозе 5 мг/кг давление по сравнению с лозартаном было статистически значимо ниже.

Выводы. Vol01 блокирует влияние АТ на артериальное давление и обладает выраженным гипотензивным действием.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК БОЛИГОЛОВА ПЯТНИСТОГО НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ЖИВОТНЫХ В МОДЕЛИ ЛЕГКОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

*А.В. Журкина, П.Е. Никифоров,
Е.П. Федорова, М.В. Филонова*

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
e-mail: mssova692@gmail.com

Препараты, имеющие в своем составе фурукумарины, демонстрируют доказанную фармакологическую активность в качестве фотосенсибилизаторов, противоопухолевых, противовоспалительных и противосудорожных средств. Природные и синтетические кумарины на сегодняшний день рассматриваются как потенциальные препараты для лечения психических и нейродегенеративных расстройств, в том числе для лечения депрессии, тревоги и других стрессовых состояний (Крутов П.В. и др., 2019).

Цель работы. Изучить действие экстракта культуры клеток болиголова пятнистого на показатели нервной системы при легком хроническом стрессе.

Материалы и методы. Исследования проведены на 20 мышах-самцах массой 18–25 г линии CD 1 (питомник НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ). Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ.

Для моделирования хронического легкого стресса использовали модель, описанную в работе (Nielsen C. et al., 1999). Животные подвергались воздействию различных факторов: пищевая, водная депривация, наклон клетки на 45°, имитация затопления, звуковая фоновая стимуляция, одиночная изоляция, стробоскопия, инверсия суточного ритма. Между воздействиями не было перерывов, они происходили постоянно в случайном порядке и без четкой временной периодичности. Исследование проводилось на протяжении 14 дней, по окончании исследования были проведены тесты «поведение отчаяния» и «открытое поле». Коррекцию вызванных нарушений проводили экстрактом, содержащим фурукумарины, полученным из культуры клеток болиголова пятнистого (ЭККБП) (*Conium maculatum* L.), в дозе 35 мг/кг с 10-го по 14-й день исследования. Препарат сравнения флуоксетин (ЗАО «Канон-фарма продакшн», Россия) вводили в дозе 20 мг/кг в течение всего периода исследования.

Результаты. При применении ЭККБП отмечалось отсутствие статистически значимых различий с интактными животными в тесте «открытое поле» по показателям горизонтальной активности и суммарной двигательной активности. Показатель времени иммобилизации в тесте «поведение отчаяния» оказался достоверно ниже в сравнении с соответствующим показателем у интактных животных.

Выводы. ЭККБП оказывают положительное влияние на нервную систему животных и может выступать корректором изменений, полученных при моделировании легкого хронического стресса. В сравнении с действием флуоксетина у ЭККБП были выявлены более выраженные антидепрессивные свойства.

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

А.А. Золотарев

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
e-mail: Zolotarevf_aleksey@inbox.ru

В РФ 46,9% мужчин и 34,7% женщин имеют избыточный вес и ожирение (<https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761>), а метаболические нарушения (МН), им сопутствующие, представляют собой совокупность ассоциированных факторов, при наличии которых на 40% выше смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и в 4 раза – от осложнений сахарного диабета 2 типа, чем в общей популяции. Предполагается, что МН тесно ассоциированы с нарушениями в системах коагуляции, ведущими к формированию протромбогенного статуса (Xiaoling Li et al., 2021, May 29; 10(11)). Полученные данные о состоянии системы гемостаза при МН позволят персонифицировать терапию у данной группы пациентов, уменьшив тем самым распространенность и тяжесть ССЗ у данной категории пациентов.

Цель работы. Исследование состояния гемостатического потенциала (ГП) у пациентов с МН. Задачи исследования – оценить ГП у пациентов с МН с помощью метода низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) и сопоставить полученные данные с показателями условно здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов с МН, госпитализированных в клинику НИИФиРМ им Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ. Для интегративной оценки ГП использовался метод НПТЭГ. Группа контроля (ГК) представлена 30 условно здоровыми добровольцами

Результаты. По данным НПТЭГ было выявлено, что у пациентов с МН, в сравнении с ГК, наблюдаются: снижение суспензионной стабильности крови (ССК) – в 1,68 раз, интенсификация активности тромбина – в 1,36 раз и протеолиза фибриногена – в 1,27 раз, сокращение времени желирования крови – в 1,61 раз ($p \leq 0,005$).

Несмотря на сдвиг ГП в сторону гиперкоагуляции, на начальных этапах образования сгустка и в фазу протеолиза фибриногена у пациентов с МН наблюдалось компенсаторное снижение плотности сгустка в 1,24 раз за счет повышения напряженности антикоагулянтного потенциала в 1,37 раз, что также подтверждал более низкий уровень интегральной активности фибриногенеза – в 1,34 раз ($p \leq 0,05$) – в сравнении с ГК.

Выводы. По результатам исследования у пациентов с МН выявлен гиперкоагуляционный сдвиг, проявляющийся снижением ССК, повышением каталитической активности тромбина в отношении фибриногена, что способствовало сокращению времени желирования крови. Пациентам с метаболическими нарушениями необходим дополнительный мониторинг ГП с целью персонализированного подхода в назначении противотромботической терапии.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ ИЗ КЛАССА ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНОВ

*Е.А. Киселева¹, П.В. Культин¹,
С.В. Строкова², В.С. Мотов³*

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН,
Бийск, Россия

³ ООО «Инновационные фармакологические разработки», Томск, Россия
e-mail: Kiseleva_ea@pharmso.ru

Разработка и изучение новых высокоэффективных безопасных ненаркотических анальгетиков является актуальным направлением в фармакологии.

Цель работы. Изучить анальгетическое действие этовюрцина в сравнении с трамадолом в двух тестах механического раздражения лапы.

Материалы и методы. Тест системы – 80 половозрелых мышей-самцов линии СВА и стока CD1.

Объект исследования: 4-(3,4-дибромтиофенилкарбонил)-10-(2-этоксиацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан, впервые полученный в ИПХЭТ СО РАН.

Тестирование этовюрцина проводили через 1 и 2 ч после курсового ведения per os в дозах 25–200 мг/кг. Препарат сравнения трамадол вводили в дозе 10 мг/кг per os. Мыши контроля получали водно-твиновый растворитель. Для измерения болевого ответа использовали: в тесте «механическая компрессия»

лапы – анальгезиметр («Ugo Basile». Италия), в тесте тактильной аллодинии – нити фон Фрея (Миронов А.Н. и др., 2013). Для повышения чувствительности теста тактильной аллодинии моделировали каррагенин-индуцированную гиперплазию.

Межгрупповые различия оценены с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни и углового преобразования Фишера (ϕ). При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Результаты. Трехсуточное введение этоворцина в тесте по Рендалл–Селитто выявило статистически значимое увеличение порога болевой чувствительности через 1 ч после введения в дозе 100 мг/кг в 1,5 раза, и через 2 ч в дозах 100 и 200 мг/кг – в 1,7 раза относительно контроля. Латентное время развития болевой реакции повышалось в дозе 25 мг/кг через 1 и 2 ч (1,5 раза, $p < 0,05$); в дозе 100 мг/кг – через 1 ч (1,5 раза, $p < 0,05$) и 2 ч (1,9 раза, $p < 0,01$); в дозе 200 мг/кг – 2 ч (1,8 раза, $p < 0,05$). Максимальное количество мышей без признаков боли отмечено через 2 ч после введения этоворцина в дозе 100 мг/кг (50% против 10% контроля и 12,5% трамадола).

В тесте тактильной аллодинии, у животных, получавших этоворцин в дозе 50 мг/кг, выявлено повышение порога болевой чувствительности ($p < 0,05$) воспаленной лапы относительно контроля. Отсутствовало статистически значимое различие с трамадолом.

Выводы. Новое соединение из класса гексаазаизоворцитанов оказывает анальгетическое действие на моделях механической боли, сопоставимое и/или превышающее эффект трамадола.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ТРИПТАНТРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИМА

А.Н. Осипенко^{1, 2}, О.А. Уляхина¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии
и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга,
Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Томск, Россия
e-mail: osipenko-an@mai.ru

Новой терапевтической стратегией для пациентов с острым ишемическим инсультом может быть применение средств, способных воздействовать на функцию микроглии и течение нейровоспаления.

Цель работы. Сравнение нейропротекторных возможностей триптантрина (Тр), способного ингибировать индукцию провоспалительного фенотипа микроглии, и его оксима (Окс), дополнительно обладающего свойствами ингибитора экспрессированной в мозге JNK 1/3.

В задачи исследования входила оценка активности соединений по влиянию на размер инфаркта мозга (ИМ), уровень неврологического дефицита, отек мозга и содержание провоспалительных цитокинов в ткани мозга.

Материалы и методы. ИМ моделировали у крыс интравентрикулярной окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА) на 1 ч, неврологический статус оценивали через 4, 24 и 48 ч по тестам, изложенным Воуко М. et al. (2011). Размер ИМ через

48 ч определяли красителем 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride. Содержание воды в ткани мозга через 24 ч оценивали гравиметрически после высушивания при 105°C. Содержание IL-1 β и TNF- α в мозге через 24 ч определяли твердофазным ИФА-методом. Тр и Окс вводили внутривентрикулярно в дозе 10 мг/кг во время ишемии, через 24 и 48 ч после ОСМА.

Результаты. У крыс контрольной группы неврологический дефицит сохранялся стабильно высоким, размер ИМ составил $43,8 \pm 3,4\%$ от площади полушария.

В группе с введением Тр неврологический дефицит снижался на 33–39%, размер ИМ – на 38%.

В группе с введением Окс неврологический дефицит был ниже контрольного уровня на 49–59%, размер ИМ снижался на 31%.

У контрольных крыс отек мозга имел выраженную межполушарную асимметрию.

В ткани полушария с ИМ содержание воды было на 30% выше значений ложнооперированных (ЛО) крыс за счет суправентрикулярных отделов.

Под влиянием Тр и Окс содержание воды в пораженном полушарии снижалось на 20% и 17% соответственно за счет суправентрикулярных отделов, межполушарная асимметрия сохранялась.

У контрольных крыс в коре очага ИМ содержание IL-1 β и TNF- α возрастало в 2,9 и 3,7 раз от уровня ЛО крыс.

Под влиянием Тр и Окс уровень провоспалительных цитокинов снижался: IL-1 β – на 39% и 33%, TNF- α на – 50% и 38% соответственно.

Выводы. Таким образом, Тр и Окс проявляют выраженную противовоспалительную активность в ткани мозга и оказывают сходный по выраженности нейропротекторный эффект при ОСМА у крыс. Тр более выраженно снижает степень неврологического дефицита у крыс через 48 ч после ОСМА.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БОРНИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИЛОКСИФЕНИЛПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ¹

*Д.А. Понькина, С.О. Куранов, Н.А. Жукова, М.Л. Маренина,
Ю.В. Мешкова, М.В. Хвостов, О.А. Лузина,
Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов*

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, Россия
e-mail: daponkina@nioch.nsc.ru

Несмотря на разнообразие гипогликемических препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), зачастую сложно подобрать эффективную терапию в связи с побочными эффектами. В настоящее время активно ведется поиск новых гипогликемических соединений, являющихся агонистами рецептора свободных жирных кислот – 1 (FFAR1), которые стимулируют секрецию инсулина, а также улучшают состояние печени.

Цель работы. Изучение гипогликемического и гепатопротекторного действия соединений **1** и **2** на диет-индуцированной модели СД2 и их механизма действия.

Материалы и методы. Для развития СД2 самцов мышей линии C57Bl/6J в течение 7 месяцев содержали на диете с высоким содержанием жиров (36%) и углеводов (37%). Далее в течение 4 недель животным ежедневно *per os* вводили соединения **1** и **2** в дозе 30 мг/кг. На 14-й и 28-й день эксперимента проводили оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). По окончании исследования кровь была забрана для проведения

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00246).

биохимического анализа, а печень – для гистологического исследования.

С целью изучения способности соединения **2** активировать FFAR1 использовали стандартный набор FFAR1. Для определения концентрации инсулина и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP) использовали самцов мышей линии CD-1, которым однократно *per os* вводили соединения **1** и **2** в дозе 30 мг/кг. Через 30 мин после введения соединений проводили пероральную нагрузку глюкозой (2,5 г/кг). После этого кровь объемом 0,1 мл собирали из хвоста животного и с использованием стандартных наборов ИФА определяли концентрацию инсулина и GIP.

Результаты. По окончании 4 недель эксперимента гипогликемическое действие было обнаружено у соединения **2**. На фоне введения соединения **1** наблюдалось уменьшение жировой дистрофии печени и снижение концентрации АЛТ, что свидетельствует о наличии у него гепатопротекторного действия. Было показано, что соединение **2**, аналогично своему структурному аналогу – соединению **1** (Kuranov S.O. et al., 2020), активирует FFAR1. Также мы оценивали концентрацию инсулина и GIP в крови мышей линии CD-1 после однократного введения соединений **1** и **2**, поскольку они являются агонистами FFAR1 и должны повышать концентрацию этих гормонов в крови животных, что было обнаружено по окончании эксперимента.

Выводы. Соединение **2** обладает гипогликемическим действием, тогда как соединения **1** – гепатопротекторным действием; оба соединения, вероятно, являются полными агонистами FFAR1, поскольку стимулируют секрецию инсулина и GIP.

ОБСЕРВАЦИОННОЕ АНАЛИТИЧЕСКОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

Е.А. Пыхтунова

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) – осложнение сахарного диабета (СД) 2 типа, которое ухудшает качество жизни пациентов и повышает риск внезапной смерти, приводит к развитию безболевого формы ишемии миокарда, жизнеугрожающим аритмиям, внезапной смерти (Williams S.M. et al., CAN in obesity, the MS and prediabetes: a narrative review. 2019). Считается, что основные механизмы формирования КАН запускаются уже при состоянии, предшествующем развитию СД 2 типа, а именно метаболическом синдроме (МС). Внедрение методов диагностики КАН для определения ее стадий являются важнейшей задачей для практического здравоохранения с целью оценки эффективности проводимой терапии.

Цель работы. Обоснование возможности определения стадий КАН. Задачи: рассмотреть соотношение изменений вариабельности сердечного ритма (ВСР) и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) у пациентов с КАН на фоне МС; предложить методику определения стадий КАН.

Материалы и методы. Проведено обследование 50 пациентов с метаболическим синдромом в возрасте 31–80 лет в объеме общеклинических анализов, ВСР, ЭЗВД. Диагностика КАН проведена по результатам ВСР на основании коэффициентов: $\%LF_{\text{ортопроба}}/\%LF_{\text{фон}} < 1$; $\%VLF_{\text{ортопроба}}/\%VLF_{\text{фон}} > 1$. По результатам исследования пациенты разделены на 3 группы по предлагаемой схеме стадирования КАН:

I стадия: $\%LF_{\text{ортопроба}}/\%LF_{\text{фон}} = 1-0,7$ (15 пациентов, средний возраст $50,00 \pm 8,56$ лет, ИМТ $28,31 \pm 4,44$ кг/м²);

II стадия: $\%LF_{\text{ортопроба}}/\%LF_{\text{фон}} = 0,69-0,5$ (23 пациента, средний возраст $53,26 \pm 8,98$ лет, ИМТ $30,23 \pm 6,34$ кг/м²);

III стадия: $\%LF_{\text{ортопроба}}/\%LF_{\text{фон}} < 0,5$ (12 пациентов, средний возраст $51,58 \pm 8,64$ лет, ИМТ $33,09 \pm 7,52$ кг/м²)

Результаты. При сравнении групп не отмечалось достоверной разницы в показателях метаболических нарушений, что свидетельствует о невозможности даже косвенной оценки состояния вегетативного статуса по стандартным клиническим анализам. При этом выявлена отчетливая отрицательная динамика показателей ЭЗВД в зависимости от стадии КАН:

– I стадия (LF $0,89 \pm 0,05$; VLF $1,26 \pm 0,34$); ЭЗВД, % – $14,95 \pm 6,81$;

– II стадия (LF $0,62 \pm 0,10$; VLF $1,62 \pm 0,58$); ЭЗВД, % – $11,74 \pm 7,72$;

– III стадия (LF $0,35 \pm 0,08$; VLF $1,72 \pm 0,47$); ЭЗВД, % – $8,88 \pm 7,86$.

Выводы. Общеклинические методы обследования не могут применяться для диагностики КАН. Однонаправленная отрицательная динамика показателей ВСР и ЭЗВД позволяет говорить о возможности определения стадий КАН для оценки эффективности патогенетической терапии.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФЛАВОНОИДОВ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО (*SCUTELLARIA BAICAIENSIS*) IN SILICO

С.В. Распутин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия
e-mail: semen0203@icloud.com

Многочисленные исследования подтверждают широкий спектр фармакологической активности соединений, входящих в состав шлемника байкальского. Основными действующими субстанциями, выделенными из различных частей растения, являются флавоноиды вогонин, вогонизид, байкалин и байкалеин. Исследований, посвященных изучению фармакокинетики флавоноидов шлемника, в доступной нам литературе не встретилось.

Цель работы. Провести исследование фармакокинетических свойств флавоноидов шлемника байкальского *in silico*.

Материалы и методы. Для исследования были взяты соединения: вогонин (5,7-Dihydroxy-8-methoxyflavone); вогонизид (вогонин-O- β -D-глюкуронид); байкалин (7-beta-d-глюкопиранозидуронат гидрат); байкалеин (5,6,7-Trihydroxyflavone). Оценка фармакокинетических свойств проводилась на онлайн-платформе «SwissDrugDesign» (подраздел «SwissADME», <http://www.swissadme.ch/>), Структуры формул и химические описания были взяты из открытой базы данных (PubChem). В ходе исследования оценивали такие фармакокинетические

показатели, как: липофильность, полярность, растворимость, молекулярная масса, насыщаемость, количество «вращающихся» связей, способность соединения проникать через гематоэнцефалический барьер, способность энтеросорбции, аффинитет к гликопротеину Р, а также является ли рассматриваемое соединение субстратом цитохрома Р450 (оценивались различные изоформы фермента)

Результаты. Исследуемые соединения шлемника байкальского продемонстрировали различные фармакокинетические свойства. Высокая биодоступность наблюдается у соединений: вогонин и байкалеин. Выявлены высокая способность к энтеросорбции и отсутствие аффинитета к гликопротеину Р, в то время как соединения вогонизид, байкалин обладают более низкой способностью к энтеросорбции и имеют высокий аффинитет к гликопротеину Р. Низкая биодоступность данных соединений обусловлена их высокой полярностью по показателю TPSA (TopologicalPolarSurfaceArea) (*рус.* площадь топографически полярной поверхности). При этом через гематоэнцефалический барьер может проникать вогонин. Согласно диаграмме «GI absorption, BBBpermeant» он занимает пограничное положение и не является субстратом гликопротеина Р. Все изученные соединения, кроме байкалина, являются субстратами различных изоформ цитохрома Р450: вогонин – СYP1A2, СYP2C9, СYP2D6, СYP3A4; вогонизид – СYP3A4; байкалеин – СYP1A2, СYP2D6, СYP3A4.

Выводы. Изучаемые флавоноиды шлемника байкальского различаются по фармакокинетическим свойствам. Из всех соединений наиболее высокой биодоступностью при приеме внутрь и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер обладает вогонин.

NOTCH-МОДУЛЯЦИЯ СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

А.Е. Санина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия
e-mail: beresneva0307@gmail.com

Сигнальный путь Notch является важным модулятором дифференцировки и функций Т-клеток. Основная роль в сигнальном каскаде принадлежит протеолитическому ферменту γ -секретазе, высвобождающему внутриклеточную часть рецептора – Notch ICD. Одним из ингибиторов γ -секретазы является DAPT – N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester (Brandstadter J.D. et al., 2019; Себрякова В.А. и др., 2023).

Цель работы. Оценить влияние Notch-ингибитора (DAPT) на дифференцировку Th1- и Th2-лимфоцитов при туберкулезе легких (ТЛ).

Задачи: охарактеризовать изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов-хелперов, индуцированные антигенами (АГ) *M. tuberculosis*, до и после *in vitro* действия DAPT.

Материалы и методы. Обследованы 8 здоровых добровольцев и 15 больных (45,4±6,58 лет) с лекарственно-чувствительным (ЛЧ, 8 человек) и лекарственно-устойчивым (ЛУ, 7 пациентов) ТЛ. Выделенные из крови мононуклеары культивировали с АГ *M. tuberculosis* CFP10-ESAT6 («Диаскинтест», GeneGium, Россия) в дозе 10 мкг/мл или с ингибитором γ -секретазы (DAPT, «Tocris Bioscience», Великобритания) в дозе

10 мкМ/л в комбинации с АГ в полной питательной среде при 37°C и 5% CO₂, 72 ч. Содержание Th1- и Th2-лимфоцитов оценивали по экспрессии рецептора CD4 (FITC, «BD Biosciences», США) и транскрипционных факторов T-bet (Alexa Fluor 405, «R&D Systems Inc», США) и GATA-3 (PerCP-eFluor 710, «BD Biosciences», США) методом проточной цитометрии. Статистическую обработку проводили в SPSS Statistics 20.

Результаты. Относительное количество Th1- и Th2-лимфоцитов у больных ЛЧ и ЛУ ТЛ превышало их содержание у здоровых добровольцев в 1,8 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,001$). У пациентов с ЛУ ТЛ число Th1-клеток было ниже ($p = 0,005$), а Th2-лимфоцитов – напротив, выше ($p = 0,035$), чем у больных ЛЧ ТЛ. После стимуляции АГ регистрировалось увеличение числа Th1- и Th2-клеток во всех группах обследуемых. Добавление в инкубационную среду ингибитора γ -секретазы (DAPT) и АГ у больных ЛЧ и ЛУ ТЛ приводило к повышению количества Th1-лимфоцитов и, напротив, снижению числа Th2-клеток по сравнению с показателями при стимуляции АГ. При ЛУ ТЛ в условиях инкубации клеток с АГ или DAPT и АГ доля Th1- и Th2-лимфоцитов была выше ($p = 0,001$), чем у больных ЛЧ ТЛ.

Выводы. У больных ТЛ ингибитор γ -секретазы (DAPT) в концентрации 10 мкМ/л стимулирует дифференцировку Th1-клеток и вызывает снижение числа Th2-лимфоцитов. Устранение Th1/Th2-дисбаланса при помощи ингибитора γ -секретазы указывает на значение сигнального каскада Notch как потенциально возможной таргетной мишени патогенетической терапии туберкулеза.

УЧАСТИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА C-JUN В АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ ГУМИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ ТОРФА

*Н.С. Селиванова¹, Е.С. Трофимова^{1, 2},
М.В. Зыкова², А.А. Лигачёва¹*

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
e-mail: selivanova_ns@pharmso.ru

Макрофаги (МФ) – это фагоцитарные клетки врожденной иммунной системы, которые постоянно присутствуют в тканях и регулируют гомеостаз, инициируя воспалительные иммунные реакции (провоспалительные МФ) или восстановление тканей и заживление ран (противовоспалительные МФ) (Sharouri-Moghaddam A. et al., 2018). Изменения в экспрессии генов регулируют фенотип и поляризацию МФ. Первичный ответ МФ на стимулы происходит на уровне транскрипции, которая регулируется различными транскрипционными факторами, такими как NF-κB и AP-1 (Hannemann N. et al., 2017). Фактор транскрипции c-Jun является одним из наиболее хорошо охарактеризованных компонентов AP-1. Гуминовые кислоты (ГК) в силу своей выраженной биологической активности и низкой токсичности представляют собой перспективный объект для исследований. Ранее нами было доказано, что ГК торфа вызывают появление у МФ провоспалительных

свойств, при этом такая активация была связана с сигнальным каскадом IKK-2/NF- κ B. Однако вклад транскрипционного фактора AP-1 c-Jun в поляризацию МФ изучен недостаточно.

Цель работы. Изучить роль транскрипционного фактора c-Jun в активации МФ ГК торфа.

Материалы и методы. В работе использовали образец ГК, полученный экстракцией натрий пиррофосфатом из сосново-пушицевого торфа болота «Васюганское» Томской области. Исследования проводили на МФ мышей линии C57BL/6, которые выделяли из перитонеальной взвеси методом магнитной сепарации. МФ ($2,5-3 \times 10^6$) культивировали в присутствии образца ГК (100 мкг/мл) и/или ингибитора MEK-1/MEK-2 (7,5 мкМ, InvivoGen), а также стандартного активатора ЛПС (0,1 мкг/мл, Sigma). Через 2 суток после инкубации в надосадке измеряли содержание нитритов при помощи реактива Грисса (Sigma-Aldrich) на спектрофотометре (540 нм). Уровень c-Jun определяли методом вестерн-блоттинга с использованием антител anti-c-Jun (Cell Signaling). Статистическую обработку проводили с помощью пакета Statistica 8.0, используя критерий Даннета. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Результаты. Образец ГК и ЛПС при совместной инкубации с МФ достоверно повышал концентрацию нитритов в супернатантах по сравнению с контролем. Добавление ингибитора MEK-1/MEK-2 в культуру клеток подавляло продукцию оксида азота. С помощью иммуноблоттинга было выявлено, что образец ГК и ЛПС вызывал увеличение содержания c-Jun в МФ относительно интактных клеток. После добавления в клетки, инкубируемые с образцом ГК, ингибитора MEK-1/MEK-2 наблюдалось снижение уровня c-Jun в лизатах,

однако такой закономерности не наблюдалось при культивировании клеток с ЛПС.

Выводы. ГК торфа вызывают провоспалительную активацию МФ, о чём свидетельствует повышение выработки оксида азота клетками при совместной инкубации с образцом ГК. Стимулирующее действие ГК торфа на МФ реализуется с участием транскрипционного фактора c-Jun. В отличие от ЛПС механизм стимулирующего действия ГК на МФ в большей степени связан с активацией c-Jun, поскольку добавление ингибитора MAP киназ MEK-1/MEK-2 достоверно снижало уровень c-Jun в лизатах клеток.

ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ *S. SALICIFOLIA* НА ПРОДУКЦИЮ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ E И G1 ЛИМФОЦИТАМИ МЫШЕЙ

*Н.С. Селиванова^{1, 2}, А.А. Лигачёва¹, Е.И. Гулина²,
Е.С. Трофимова^{1, 2}, М.Г. Данилец¹*

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

e-mail: selivanova_ns@pharmso.ru

Известно, что в основе патогенеза аллергии/атопии лежат активация синтеза иммуноглобулинов E и G1 (IgE и IgG1) и дезрегуляция продукции Th1 и Th2 цитокинов. Антиген, связываясь с Ig, специфическим к аллергену, запускает синтез простагландинов, лейкотриенов, цитокинов и высвобождение медиаторов воспаления (гистамин, гепарин и пр.), которые вызывают проявление симптомов воспаления: вазодилатацию и гиперсекрецию слизи, увеличение проницаемости капилляров и пр. Для блокады аллергических реакций применяют различные группы лекарственных препаратов (Хайтов Р.М., 2009; Левина Ю.Г., 2009; Жункейра Л.К. и др., 2009), при длительном применении выявляется ряд противопоказаний и побочных явлений, лечебный эффект постепенно ослабевает, что предполагает регулярную замену одного препарата другим. Поэтому создание новых эффективных и безопасных

препаратов растительного происхождения таргетного действия является важной задачей.

Цель работы. Изучение влияния растительных водорастворимых полисахаридов на продукцию иммуноглобулинов E и G1 лимфоцитами мышей, сенсibilизированных овальбумином.

Материалы и методы. В работе использовали водорастворимые полисахариды сосюреи иволистной (*S. salicifolia* (L.) DC.) (ВРПС SS), полученные из надземной части растения на кафедре химии СибГМУ, с установленным содержанием в образце уроновых кислот (спектрофотометрический метод), белка (метод Лоури), определенным мономерным составом (метод газожидкостной хроматографии), очищенные от белка и эндотоксина, они представляли собой арабиногалактоуронаны со среднемолекулярной массой 158,49 кДа. Развитие Th2-зависимого иммунного ответа моделировали у мышей стока СДИ (возраст 7–8 недель) трехкратным введением под кожу бедра 100 мкг овальбумина (OVA) и 5 мг гидроокиси алюминия (оба «Sigma», США) в качестве адьюванта в 0,1 мл физиологического раствора (ФР) с интервалом 3 недели. ВРПС SS (10 мг/кг) или препарат положительного контроля супрастин (20 мг/кг) вводили ежедневно внутрибрюшинной инъекцией курсом 20 дней. Контрольная группа мышей получала 0,1 мл ФР. В сыворотке крови, выделенной на 7-е сутки после последней иммунизации, с помощью тест-систем ELISA kit (Invitrogen, США) определяли концентрации IgE и IgG1. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета Statistica 8.0 с помощью критерия Даннета. Для проверки на нормальность распределения использован критерий Шапиро–Уилка.

Результаты. Экспериментально установлено, что в сыворотке крови мышей, леченых ВРПС SS, в 1,8 раза снижалась концентрация IgG1, что значимо в 1,4 раза превышало эффективность супрастина. Также наблюдалось достоверное снижение в 6,4 раза концентрации IgE по сравнению с контрольной группой, что было сопоставимо с препаратом сравнения.

Выводы. Таким образом, при курсовом введении ВРПС SS, представленные арабиногалактоурананами, обладают способностью снижать концентрацию иммуноглобулинов класса E и G1. Следовательно, данные вещества можно считать перспективными кандидатами на роль лекарственных средств для терапии IgE-зависимых заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма, атопический ринит, крапивница, пищевые аллергии и др.).

ВКЛАД СДВИГОВОГО НАПРЯЖЕНИЯ В ИЗМЕНЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС¹

О.А. Уляхина, О.И. Дунаева

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
e-mail: uoa19@mail.ru

Следствием повышенной гемодинамической нагрузки и напряжения сдвига в условиях длительно повышенного артериального давления является дисфункция эндотелия (Tang E.H., Vanhoutte P.M. Pflugers Arch–Eur J Physiol, 2010). Не ясно, сохраняется ли при этом механизм регуляции тонуса сосудов и артериального давления при изменении вязкости крови, реализующийся через изменение напряжения сдвига.

Цель работы. Исследование реакции артериального давления в ответ на изменение напряжения сдвига на эндотелии у спонтанно гипертензивных крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 12 спонтанно гипертензивных крысах самцах (SHR). Для снижения вязкости крови у крыс под изофлурановым наркозом проводили изоволюмическую гемодилюцию (эквивалентная замена плазмой 10% циркулирующей крови). Среднее артериальное давление измеряли с использованием высокоскоростной системы сбора и анализа данных MP150 (“Biopac Systems, Inc”, США). Вязкость цельной крови определяли на

¹ Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-25-00175, <https://rscf.ru/project/23-25-00175/>.

ротационном вискозиметре Brookfield DV-II+Pro ("Brookfield Engineering Labs Inc.", США) на скорости сдвига 450 c^{-1} . Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде $M \pm \text{SEM}$, где M – среднее значение, SEM – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий «Mann–Whitney U-test». Взаимосвязи параметров оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Исходные показатели среднего артериального давления и вязкости крови у крыс SHR составили 163 ± 3 мм рт.ст. и $4,10 \pm 0,10$ мПа·с соответственно. Значение вязкости крови через 30 мин после изоволюмической гемодилюции снизилось на 16% от исходного уровня и составило $3,45 \pm 0,05$ мПа·с. Снижение вязкости крови приводило к статистически значимому уменьшению среднего артериального давления на 18% по сравнению с исходными значениями. Выявлена статистически значимая положительная корреляция средней силы между вязкостью крови и средним артериальным давлением до и после изоволюмической гемодилюции ($r = +0,63$, $p = 0,028$ и $r = +0,71$, $p = 0,009$ соответственно).

Выводы. Полученные результаты показывают, что у спонтанно гипертензивных крыс нарушен механизм регуляции тонуса сосудов в ответ на изменение сдвигового напряжения на сосудистом эндотелии.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РАСТИТЕЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ЛЕВЗЕИ И РОЗМАРИНА¹

Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, Россия
e-mail: dasha.halikova@mail.ru

Современные исследования доказали высокую эффективность комплексов биологически активных веществ растений при лечении различных заболеваний, в том числе трудно поддающихся лечению фармакотерапевтическими средствами. Благодаря этому огромный потенциал имеет целенаправленное и рациональное расширение комплексного воздействия растительных экстрактов путем создания комбинированных препаратов (Фирстов М., 2012). Ранее сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН была разработана композиция на основе экстрактов левзеи и шрота клюквы, содержащих экдистен и урсоловую кислоту соответственно (Khalikova D. et al., 2023). Другим растительным источником урсоловой кислоты является розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis* L.).

Цель работы. Исследование гипогликемических, анаболических свойств композиции экстрактов левзеи и розмарина.

Материалы и методы. Исследования проводили на 24 мышцах самцах CD-1, 21 самце крысы сток Вистар. Животные были получены из вивария ФИЦ Института цитологии и

¹ Работа выполнена в рамках темы государственного задания НИОХ СО РАН № 1021051402785-4-1.4.1.

генетики СО РАН. После карантина рандомизированы по весу и разделены на группы по 7–8 особей. Исследование анаболических свойств композиции проводили на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс методом иссечения (Гаджиева Д.М. и др., 2002). Изучение наличия гипогликемических свойств композиции проводили на мышцах с помощью глюкозотолерантного теста. Длительность экспериментов 4 недели. Исследуемые соединения вводили ежедневно внутрижелудочно в дозах: 1-я группа – водно-твиновый раствор; 2-я группа – экстракт розмарина 250 мг/кг; 3 группа – композиция экстрактов левзеи и розмарина 140:250 мг/кг. По окончании эксперимента у мышей оценивали скорость утилизации глюкозы тканями на фоне глюкозной нагрузки; у крыс забирали мышцы из обеих голени и определяли разницу между массой *m.soleus* оперированной и неоперированной лапы.

Результаты. Композиция экстрактов левзеи и розмарина в дозе 140:250 мг/кг у мышей самцов CD-1 способствовала утилизации глюкозы, достоверно снижая её уровень на 10% по отношению к водно–твиновому раствору. У крыс самцов сток Вистар на фоне приёма композиции развивалась гипертрофия оперированной *m.soleus* (процент прироста в сравнении с неоперированной мышцей составил 68%).

Выводы. Разработанная композиция экстрактов левзеи и розмарина на проведённых экспериментальных моделях обладает анаболической активностью и проявляет гипогликемический эффект.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 (ГПП-1)

М.А. Шабанова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия
e-mail: shabanova.ma54@gmail.com

Сахарный диабет 2 типа на сегодняшний день является глобальной проблемой здравоохранения и характеризуется высокой социально-экономической значимостью. Особенностью заболевания является длительное бессимптомное течение, а первыми проявлениями могут стать микрососудистые и макрососудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда, инсульт и потеря зрения (Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2022).

Для лечения сахарного диабета 2 типа в России рекомендованы 9 классов препаратов: производные сульфонилмочевины, репаглинид, бигуаниды (метформин), тиазолидионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, инсулины и их аналоги.

Однако у некоторых пациентов наблюдается резистентность к сахароснижающим лекарственным средствам и/или выраженные побочные эффекты, что может быть обусловлено

индивидуальными генетическими особенностями, в том числе однонуклеотидными полиморфизмами генов.

Цель работы. Определение ключевых аминокислот активного центра рецептора ГПП-1 для поиска и последующего секвенирования соответствующего участка генома.

Материалы и методы. В работе была использована открытая платформа для целевого таргетирования – программа Autodock, генетический алгоритм Lamarckian 4.2. Структуры рецептора ГПП-1, эксенатида, лираглутида и семаглутида были взяты с ресурса RCSB PDB. Структура гена рецептора ГПП-1 взята из браузера генома Ensembl.

Методом молекулярного докинга для эксенатида, лираглутида и семаглутида было построено по 10 конформаций. Предел оценки функции составлял 2500000.

Результаты. Проведенное исследование показало, что для связывания с эксенатидом, лираглутидом и семаглутидом ключевыми аминокислотами в молекуле рецептора ГПП-1 являются: TRP39, TYR42, GLN47, ARG48, SER49, LEU50, ARG64, THR65, PHE66, ASP67, GLU68, TYR69, SER84, TRP87, TYR88, GLN97, ARG102, GLN112, ARG121.

Анализ гена рецептора показал, что указанные выше аминокислоты закодированы в трех экзонах: 2, 3 и 4.

Выводы. Агонисты ГПП-1 в эксперименте *in silico* показали высокую связующую способность со своим рецептором. Для поиска и дальнейшего изучения однонуклеотидных полиморфизмов в структуре гена, кодирующего рецептор ГПП-1, необходимо секвенирование экзонов 2, 3 и 4.

УСТАНОВЛЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ РАДИАЦИОННО-ПЕГИЛИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА

А.М. Швецова, Н.А. Бондаренко

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной
лимфологии – филиал Института цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
e-mail: aleksa-2904@mail.ru

В современном мире большое внимание уделяется разработке новых терапевтических подходов при лечении заболеваний печени. Железо выполняет разнообразные жизненно-важные функции в организме человека. Гепатологические заболевания являются бременем современной медицины. Спектр хронических заболеваний печени обширен. В ходе воспалительного процесса нормальная ткань замещается на фиброзную, которая приводит к нарушениям функции органа. Сформировано представление о возможностях применения средств на основе гиалуронидазы в качестве гепатотропных. Фермент обладает антиоксидантной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, антифибротической активностью. Данные о фармакологическом действии энзима дают возможность его применения в исследованиях при лечении заболеваний печени.

Цель работы. Изучить цитотоксическое влияние иммобилизированной гиалуронидазы (ПЭГ-ГИАЛ) на пролиферативную активность клеток гепатоцитов.

Задача исследования: в культуральных экспериментах *in vitro* изучить влияние ПЭГ-ГИАЛ на жизнеспособность клеток гепатоцитов.

Материалы и методы. Объект исследования – тестикулярная гиалуронидаза, иммобилизованная на полиэтиленгликоле (Макрогол 1500) пучком ускоренных электронов в дозе 1,5 МРад, создаваемым импульсным линейным ускорителем ИЛУ-10 на площадке АО «СЦФБ», г. Новосибирск. ПЭГ-ГИАЛ исследовали в концентрациях 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл.

Использовали перевиваемую культуру клеток печени человека Chanq liver (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»). Клетки печени Chanq liver культивировали в питательной среде α -MEM (Gibco, США) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, NuClone, US Origin), 40 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Россия) и 2 мМоль L-глутамина (ICN, США) в CO₂-инкубаторе (Sanyo, Япония) при 37° и 5% CO₂ до образования конфлюэнтного монослоя. Цитотоксическое действие ПЭГ-ГИАЛ оценивали в МТТ-тесте.

Результаты. Установлено, что ПЭГ-ГИАЛ не оказывает цитотоксического действия на клетки печени человека во всех изучаемых концентрациях. При добавлении ПЭГ-ГИАЛ в концентрации 75 ед/мл и 37 ед/мл жизнеспособность клеток печени находилась на уровне контроля – 99% и 100% соответственно. Под влиянием максимальной концентрации ПЭГ-ГИАЛ 150 ед/мл жизнеспособность клеток печени статистически значимо стимулировала пролиферацию клеток, о чем свидетельствуют данные о повышении жизнеспособности клеток до 106%.

Выводы. ПЭГ-ГИАЛ во всех изучаемых концентрациях не оказывает цитотоксического влияния на клетки печени.

Содержание

<i>Бондарева Е.А., Солдатова М.С., Любушкина Е.М.</i> Антибактериальные свойства пептидомиметика КАМП при иммобилизации в костном цементе	3
<i>Дунаева О.И.</i> Влияние соединения на основе индола на артериальное давление у крыс	5
<i>Журкина А.В., Никифоров П.Е., Федорова Е.П., Филонова М.В.</i> Влияние экстракта культуры клеток болиголовы пятнистой на нервную систему животных в модели легкого хронического стресса	7
<i>Золотарев А.А.</i> Гемостатический потенциал при метаболических нарушениях	9
<i>Киселева Е.А., Кульпин П.В., Строкова С.В., Мотов В.С.</i> Анальгетическая активность нового соединения из класса гексаазайзворцитанов	11
<i>Осипенко А.Н., Уляхина О.А.</i> Нейропротекторный эффект триптантрина и его производного оксима	13
<i>Понькина Д.А., Куранов С.О., Жукова Н.А., Маренина М.Л., Мешкова Ю.В., Хвостов М.В., Лузина О.А., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф.</i> Изучение фармакологических свойств борнилсодержащих производных бензилоксифенилпропановой кислоты	16
<i>Пыхтунова Е.А.</i> Обсервационное аналитическое поперечное исследование пациентов с кардиальной автономной нейропатией	18
<i>Распутин С.В.</i> Прогнозирование фармакокинетических свойств флавоноидов Шлемника байкальского (<i>Scutellaria Baicaiensis</i>) in silico	20
<i>Санина А.Е.</i> Notch-модуляция состава т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких	22
<i>Селиванова Н.С., Трофимова Е.С., Зыкова М.В., Лигачёва А.А.</i> Участие транскрипционного фактора c-Jun в активации макрофагов гуминовыми кислотами торфа	24

<i>Селиванова Н.С., Лигачёва А.А., Гулина Е.И., Трофимова Е.С., Данилец М.Г.</i> Влияние водорастворимых полисахаридов <i>S. Salicifolia</i> на продукцию иммуноглобулинов Е и G1 лимфоцитами мышей	27
<i>Уляхина О.А., Дунаева О.И.</i> Вклад сдвигового напряжения в изменение артериального давления у спонтанно гипертензивных крыс	30
<i>Халикова Д.А., Аньков С.В., Толстикова Т.Г.</i> Изучение фармакологических свойств растительной композиции на основе экстрактов левзеи и розмарина	32
<i>Шабанова М.А.</i> Фармакогенетический анализ взаимодействия агонистов с активным центром рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)	34
<i>Швецова А.М., Бондаренко Н.А.</i> Установление возможных цитотоксических эффектов радиационно-пегелированной гиалуронидазы на культуре клеток печени человека	36

Научное издание

**МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА –
ТВОРЧЕСТВО МОЛОДЫХ**

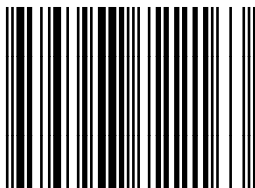
**Материалы региональной научной конференции
студентов, аспирантов и молодых ученых
(г. Томск, 25–26 октября 2023 г.)**

Редактор А.А. Цыганкова
Компьютерная верстка А.И. Лелююр
Дизайн обложки Л.Д. Кривцовой

Подписано к печати 13.09.2023 г. Формат 60×841/16.
Бумага для офисной техники. Гарнитура Times.
Печ. л. 2,5. Усл. печ. л. 2,3. Тираж 500 экз. Заказ № 5576.

Отпечатано на оборудовании
Издательства Томского государственного университета
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36
Тел. 8+(382-2)–52-98-49
Сайт: <http://publish.tsu.ru>
E-mail: rio.tsu@mail.ru

ISBN 978-5-907722-16-3



9 785907 722163 >