

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

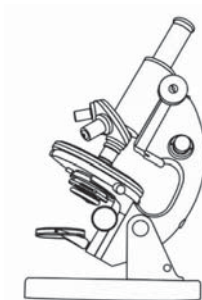


## **СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ**

**6-й**

**ОТЧЕТНОЙ СЕССИИ НАУЧНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ  
СЗГМУ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА**

**«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ:  
ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**



**Санкт-Петербург  
2018**

УДК 61.(063)

ББК 5

С23

**Сборник материалов 6-й отчетной сессии научных подразделений СЗГМУ им. И.И. Мечникова «Фундаментальные исследования в современной медицине: достижения и перспективы» / под ред. д. м. н. А.В. Силина. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. — 40 с.**

В настоящем издании приведены результаты научно-исследовательской деятельности сотрудников СЗГМУ им. И.И. Мечникова, в том числе выполняемые в рамках государственного задания, федеральных целевых программ, грантов.

Материалы представляют интерес для специалистов различного медицинского профиля, врачей, научных сотрудников, студентов.

## СОДЕРЖАНИЕ

Оценка нарушений регуляции периферического кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: возможности метода периферической артериальной тонометрии <i>Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Манасян С.Г., Сердюков С.В.</i> .....	6
Физико-химические свойства штамма <i>Malassezia pachydermatis</i> — возбудителя зоонозного малассезиоза <i>Богданова Т.В., Рябинин И.А., Ремнева Н.П.</i> .....	8
Метабономика стероидов на основе метода газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников <i>Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р.</i> .....	10
Мониторинг чувствительности возбудителей аспергиллеза к вориконазолу <i>Выборнова И.В., Богомолова Т.С.</i> .....	12
Морфофункциональная характеристика стволовых клеток пульпы и периодонта <i>Енукашвили Н.И., Домбровская Ю.А., Айзенишадт А.А., Багаева В.В., Масленникова И.И., Елсукова Л.В., Котова А.В., Золина Т.Л., Иволгин Д.А.</i> .....	13
Особенности метаболизма андрогенов и их предшественников при злокачественном течении феохромоцитомы по данным газовой хромато-масс-спектрометрии <i>Иванушко М.А., Ворохобина Н.В.<sup>1</sup>, Великанова Л.И.<sup>2</sup>, Шафигуллина З.Р., Крылова А.С.</i> .....	15
Персонализация диагноза при <i>spina bifida</i> (новые возможности перинатальной нейрохирургии) <i>Иова А.С., Крюков Е.Ю., Крюкова И.А., Иова Д.А.</i> .....	17
Гибридный операционный мини-комплекс <i>Иова А.С., Гармашов Ю.А., Крюков Е.Ю., Иова Д.А., Сотников С.А.</i> .....	18
Инновации в детской нейрохирургии (возможности и перспективы) <i>Иова А.С., Гармашов Ю.А., Крюков Е.Ю., Сотников С.А., Иова Д.А.</i> .....	19

Сравнительная оценка нарушений внутрипеченочной гемодинамики у больных вирусным и аутоиммунным гепатитом <i>Манасян С.Г., Апресян А.Г., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Сердюков С.В. ....</i>	22
Возможности применения физических методов лечения в остром периоде травматического повреждения головного мозга <i>Кирьянова В.В., Жарова Е.Н. ....</i>	22
Провоспалительные хемокины в иммунопатогенезе аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой <i>Козлова Я.И., Фролова Е.В., Учеваткина А.В., Филиппова Л.В., Аак О.В., Кузнецов В.Д., Никитин О.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. ....</i>	24
Иммунологические характеристики аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных муковисцидозом <i>Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.В., Филиппова Л.В., Аак О.В., Понная В.В., Климко Н.Н. ....</i>	26
Культивирование мезенхимальных стволовых клеток в бессывороточных средах и их жизнеспособность при транспортировке <i>Котова А.В., Елсукова Л.В., Шумеев А.Н., Золина Т.Л., Масленникова И.И., Иволгин Д.А., Енукашвили Н.И. ....</i>	28
Типирование по шести микросателлитным локусам серийных изолятов гриба <i>trichophyton rubrum</i> , полученных от больных микозом и онихомикозом стоп <i>Пчелин И.М., Крючкова М.А., Цурупа Е.Н., Васильева Н.В., Тараскина А.Е. ....</i>	30
Определение взаимосвязи между состоянием микроциркуляции верхних конечностей и наличием микрососудистых осложнений у пациентов сахарным диабетом на различных этапах его течения <i>Радугин Ф.М., Мацевский Н.А. ....</i>	31
Гистологическое изучение микотического риносинусита <i>Степанова А.А., Авдеенко Ю.Л., Подковальников С.Л. ....</i>	33

Морфогенез конидиогенного аппарата <i>aspergillus niger</i> по данным сканирующей электронной микроскопии <i>Степанова А.А., Васильева Н.В., Чилина Г.А.</i> .....	34
Метабономика стероидов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с новообразованиями коры надпочечников и злокачественным потенциалом <i>Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Малеваная Е.В., Кривохижина Н.С.</i> .....	35
Полиморфизм RS776746 в гене сур3а5 и его роль в клинической эффективности биспролола у пациентов, перенесших острый коронарный синдром <i>Шумков В.А., Загородникова К.А., Мурзина А.А.</i> .....	37

## ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ТОНОМЕТРИИ

Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Манасян С.Г., Сердюков С.В.  
Научно-исследовательская лаборатория инновационных методов функциональной диагностики, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Гипертоническая болезнь (ГБ), в том числе в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), в настоящее время признаны приоритетным направлением в кардиологии. Согласно данным Росстата 2017 г., указанные нозологии занимают первое место в структуре общей смертности населения, составляя 47,8% всех смертей. Именно поэтому разработка и внедрение технологий, направленных на улучшение диагностики и профилактики данных заболеваний, является актуальной проблемой современного здравоохранения.

**Цель исследования:** выявить особенности регуляции периферического кровотока у пациентов с изолированной гипертонической болезнью и у пациентов с сочетанием ИБС и ГБ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 70 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, разделенных на две группы. Первую группу (n=35) составили пациенты с ГБ II стадии, риск ССО 2–3; средний возраст  $57,9 \pm 8,8$  года. Вторую группу (n=35) составили пациенты с коронарографически доказанной ИБС в сочетании с ГБ; средний возраст  $58,8 \pm 8,6$  года. Гендерное распределение в группах сопоставимо.

Оценка нарушений центрального и локального механизмов регуляции микроциркуляции проводилась с помощью аппарата EndoPAT 2000 (Itamar Medical), путем определения изменений сигналов периферического артериального тонуса (РАТ) после 5-минутного пережатия плечевой артерии. В ходе исследования нами были определены два показателя: RCtrl, который вычислялся как относительное увеличение амплитуды пульсации кровенаполнения дистальной фаланги пальцев кисти на руке, не подвергаемой окклюзионной пробе (на стороне контроля), и RR, который вычислялся как отношение отношений амплитуды пульсаций кровенаполнения дистальных отделов пальцев кисти на стороне проведения окклюзионной пробы и на стороне контроля. Показатель RCtrl (числовые единицы) характе-

ризует центральную реакцию системы регуляции капиллярного кровотока, а показатель RR (числовые единицы) — локальную реакцию (патент RU № 2565644).

Обработка полученных данных проводилась с вычислением средних значений изучаемых показателей и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Статистическая значимость выявляемых различий между группами определялась с помощью критерия Стьюдента, где достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Значение показателя центральной реакции (RCtrl) у пациентов с ГБ находилось в диапазоне 0,5...1,2, в то время как у больных ИБС+ГБ — 0,9...1,8 ( $p < 0,05$ ). Значение показателя локальной реакции (RR) в группе ГБ находилось в диапазоне 0,9...2,9, в группе ИБС+ГБ — 0,76...1,8 ( $p < 0,05$ ). При построении функции зависимости показателей центральной и локальной реакции  $RR = f(RCtrl)$  в системе координат были выделены 5 кластеров группировок точек. Кластер 1 (RCtrl 0,9...1,2; RR 1,5...3,0) соответствует нормальной локальной реакции на пробу (при минимальной центральной реакции), что свидетельствует о сохранности и достаточности резервов «регуляторной функции эндотелия». Кластер 2 (RCtrl 0,5...0,9; RR 1,5...3,0) соответствует центральной реакции «раскрытия периферии», что указывает на необходимость вовлечения центральных механизмов регуляции и, одновременно, на сохранность резервов насосной функции сердца. Кластеры 3 (RCtrl 1,2...1,5; RR 1,5...3,0) и 4 (RCtrl 1,2...1,5; RR 0,9...1,5) соответствуют центральной реакции «обкрадывания периферии», что указывает на ослабление резервов насосной функции сердца. Кластер 5 (RCtrl 0,9...1,2; RR 0,9...1,5) соответствует состояниям с ограниченными резервами и локальной, и центральной регуляции. Проведенный анализ распределения по кластерам выявил достоверные отличия в структуре нарушений периферического кровотока у больных I и II групп. У пациентов с ГБ отмечена нормальная либо нарушенная (с подключением центральных механизмов) локальная реакция на пробу при сохранности миокардиальной насосной функции (кластер 1, 2, 3). У пациентов с сочетанием ГБ и ИБС отмечено ограничение резервов локальной и центральной регуляции (кластер 4 и 5), что указывает на более глубокое, двухуровневое нарушение регуляторных механизмов управления периферическим микроциркуляторным кровотоком у данных больных.

**Выводы.** Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о разнонаправленной реакции системы регуляции пери-

ферического кровотока (локальной и центральной) у пациентов с ГБ и сочетанием ИБС и ГБ. Раннее выявление доклинических признаков нарушения локальных и центральных звеньев регуляции периферической гемодинамики расширяет диагностические, прогностические и терапевтические возможности при таких нозологических формах, как ГБ и сочетание ГБ и ИБС.

## **ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШТАММА *MALASSEZIA PACHYDERMATIS* — ВОЗБУДИТЕЛЯ ЗООНОЗНОГО МАЛАССЕЗИОЗА**

**Богданова Т.В., Рябинин И.А., Ремнева Н.П.**

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (НИЛ молекулярно-генетической микробиологии), кафедра медицинской микробиологии, микробиологическая лаборатория отделения лабораторной диагностики микологической клиники, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Цель исследования:** охарактеризовать особенности масс-спектра биомассы клеток *M. pachydermatis*, выявляемые посредством MALDI-TOF-масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS).

**Материалы и методы.** Штамм *M. pachydermatis* Mal-dog-1 выделен из отделяемого наружного уха собаки на агаризованном солодовом сусле с инкубацией первичного посева в течение 48 часов при 28 °С. Для проведения масс-спектрометрии образец подготовили путем обработки клеток 70% масс. водным раствором муравьиной кислоты и насыщенным раствором матрицы — 4-гидроксикоричной кислоты в растворителе TA30 на мишени MTP 384 polished steel. Исследование провели на MALDI-TOF-масс-спектрометре Autoflex speed TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия) в режиме «MBT» с базой (библиотекой) для видовой идентификации Biotyper 3.1. Редакцию масс-спектра и генерацию масс-листа провели во flexAnalysis 3.4.

**Результаты.** Масс-лист изученного штамма составил 68 пиков с величиной отношения «сигнал : шум» более 3. Пик ионов с  $M_g=8710$  Da резко выделяется среди прочих по высокой интенсивности ( $1,06 \times 10^4$  условных единиц), по результатам анализа данный пик высоко специфичен для дрожжей этого вида. Культуру удалось идентифицировать с показателем Score value равным 1,901, катего-



рия идентификации — В. Наиболее близким с изученным штаммом оказался масс-спектро-профиль (МСП) *M. pachydermatis* CBS 1879T. Изолят, на основе которого создан данный МСП, также выделен от собаки с наружным отитом, он является одним из типовых штаммов этого вида. У изученного штамма также имеется сходство с двумя другими МСП *M. pachydermatis* из базы Biotyper: *M. pachydermatis* CBS 4164 и *M. pachydermatis* VML. Значения Score value составили, соответственно, 1,816 и 1,629. Напротив, с МПС родственного вида *M. furfur* DSM 6170 сходство оказалось крайне слабым — Score value составил всего 0,382 (в масс-спектро-профилях представителей этих видов только три общих низкоинтенсивных пика).

В МСП изученного штамма обнаружены пики, характерные и для некоторых прокариот. Показатели Score value, описывающие это сходство, значительно превышают аналогичные показатели, выражающие сходство с МСП других микромицетов, безусловно, более родственных *M. pachydermatis*. Выявили следующие количества общих пиков, совпадающих у *M. pachydermatis* с отдельными видами бактерий: *Vibrio ezurae* — 13; *Staphylococcus aureus* — 9; *Staphylococcus simiae* — 11; *Clostridium paraputrificum* — 7; *Lactobacillus paralimentarius* — 7; *Streptococcus pyogenes* — 9. Число пиков общих с другими дрожжами составило: *Candida albicans* — 5; *C. tropicalis* — 8; *C. pararugosa* — 7; *C. spandovensis* — 7; *Geotrichum silvicola* — 7; *Arthroascus schoenii* — 6; *Trichosporon faecale* — 9. Для обеих групп микроорганизмов общие пики в МСП *M. pachydermatis* Mal-dog-1 отличались низкой интенсивностью (не более  $3 \times 10^3$  условных единиц).

**Заключение.** Естественными хозяевами этого дрожжевого гриба чаще являются домашние собаки. При этом у >90% их держателей наблюдают бессимптомную колонизацию кожи. В клинической практике *M. pachydermatis* редко получают от пациентов с малассезия-ассоциированными заболеваниями. Штаммы *M. pachydermatis* выделяли из различных биоматериалов человека: соскоба кожных чешуек, мочи, мокроты, крови, влагилищного отделяемого, отделяемого наружного уха, внутриглазной жидкости и др. Наиболее тяжелое проявление инфекции — катетер-ассоциированную фунгемию — неоднократно наблюдали у пациентов с иммуносупрессией, а также у новорожденных с низкой массой тела, получающих парентеральное питание и/или лечение препаратами, содержащими липиды.

В настоящее время для видовой идентификации представителей р. *Malassezia* с помощью MALDI-TOF-MS адаптированы методы пробоподготовки и проведения исследования, накапливаются МСП

для усовершенствования референтной базы, которая еще недостаточно наполнена и не позволяет надежно определять представителей этого рода дрожжей. В связи с этим обстоятельством представляют практическую ценность оригинальные МСП из культур успешно идентифицированных маллассезий.

## **МЕТАБОЛОМИКА СТЕРОИДОВ НА ОСНОВЕ МЕТОДА ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАССИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

**Великанова Л.И.<sup>1</sup>, Ворохобина Н.В.<sup>2</sup>, Шафигуллина З.Р.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Научно-исследовательская лаборатория хроматографии,

<sup>2</sup>Кафедра эндокринологии им. академика В.Г. Баранова,  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Цель исследования:** изучить особенности стероидогенеза и метаболизма глюкокортикоидов, андрогенов и их предшественников методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) у больных с инциденталомиями надпочечников (ИН) и установить критерии неклассических форм врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН) вследствие различных дефектов адреналового стероидогенеза.

**Материалы и методы.** Обследовано 115 женщин в возрасте от 19 до 49 лет с инциденталомией надпочечников (ИН) и 25 здоровых женщин, которые составили контрольную группу. Методами иммуноанализа определяли уровни АКТГ, кортизола (К) дегидроэпиандростерон-сульфата (ДНЕА-S), 17-ОН-прогестерона (17-ОНП), альдостерона (АЛД) и ренина (Р) в крови. Проводили пробы с 1 мг дексаметазона и с внутримышечным введением 1 мг синтетического аналога кортикотропина (тетракозактида) с определением базальных и через 9 часов уровней К и 17-ОНП. Методом ГХ-МС исследовали стероидные профили мочи (СПМ). Всего идентифицировано 66 стероидов. СПМ получены на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS — QP2010 ULTRA в ресурсном центре «Методы анализа состава веществ» СПбГУ. Методом ВЭЖХ определяли уровни в крови кортизола (F), кортизона (E), 21-дезокисортизола (21-DF), корти-

костерона (B), 11-дегидрокортикостерона (A), 18-гидроксикортикостерона (18-ОНВ), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Сравнение результатов осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде Me (LQ – UQ). Чувствительность и специфичность полученных биомаркеров рассчитаны методом ROC кривых по программе MedCalc.

**Результаты.** Основные критерии НФ ВДКН с недостаточностью 21-гидроксилазы (21-Г) установлены методом ГХ-МС при сопоставлении результатов исследования СПМ с ВЭЖХ, классическими тестами и генетическими исследованиями. НФ ВДКН с дефектом 21-Г была диагностирована у 16 пациентов с ИН на основании увеличения уровня 17-ОНП в сыворотке крови в 9 час (2,4/1,6–3,2 нг/мл,  $p=0,03$ ) и через 9 ч после внутримышечного введения кортикотропина до 10,9/8,2–24,6 нг/мл,  $p=0,04$  нг/мл. По данным ВЭЖХ получено увеличение 21-деохи-F ( $>3$  нг/мл) и снижение соотношений F/E ( $<4,0$ ) и В/А ( $<1,0$ ). По данным ГХ-МС отмечено повышение экскреции с мочой (ЭМ) 17-ОН-прегнанолона (17P), ДНЕА ( $>500$  мкг/24 ч), андростендиола-17 $\beta$  (dA2-17 $\beta$ ), 16-охо-dA2, прегнантриола (P3), 11охо-P3 ( $>100$  мкг/24 ч), 21-дезокситетрагидрокортизола и неклассических 5-ен-прегненов, снижение соотношений (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/P3 (меньше 2,5), (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/11-охо-P3 (меньше 22) и (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/17-гидроксипрегнанолон ( $<12$ ). Наибольшая чувствительность (94,1%) и специфичность (96,2%) получены для соотношения (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/11-охо-P3 (AUC=0,96). У 6 больных с ИН и артериальной гипертензией получено повышение ЭМ ТНС (больше 200 мкг/24 ч), ТНDOC ( $>70$  мкг/24 ч) и гексагидро-11-дезоксикортизола ( $>150$  мкг/24 ч), снижение соотношения (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/ТНС (меньше 22) по данным ГХ-МС, что в сочетании с увеличением уровня S в крови ( $>9$  нг/мл) и/или DOC ( $>4$  нг/мл), уменьшением соотношений F/E ( $<4$ ) и F/S ( $<25$ ) по данным ВЭЖХ могут быть критериями НФ ВДКН с дефектом 11 $\beta$ -гидроксилазы. Кроме этого, у данных пациентов отмечено повышение ЭМ андрогенов: этиохоланолона, 11-ОН-андростерона, 17 $\beta$ -dA2 и андростентриола).

**Заключение.** Стероидные профили мочи, полученные методом ГХ-МС, дают возможность за один анализ диагностировать различные дефекты адреналового стероидогенеза. Сочетание ВЭЖХ и

ГХ-МС увеличивает чувствительность и точность диагностики неклассических форм ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы и 11 $\beta$ -гидроксилазы более чем на 20%, как у больных с вирусным синдромом, так и у пациентов с образованиями коры надпочечников.

## МОНИТОРИНГ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ АСПЕРГИЛЛЕЗА К ВОРИКОНАЗОЛУ

**Выборнова И.В., Богомолова Т.С.**

Научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П.Н. Кашкина, научно-исследовательская лаборатория микологического мониторинга и биологии грибов (референс-лаборатории), Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Резистентность грибов рода *Aspergillus* к азолам, в том числе к препарату первой линии для лечения инвазивного аспергиллеза — вориконазолу, стала важной проблемой для ряда европейских стран. В последнее десятилетие в Российской Федерации вориконазол также стал препаратом выбора в лечении больных аспергиллезом.

**Цель исследования.** Изучить чувствительность изолятов *Aspergillus* spp., выделенных от больных аспергиллезом, к вориконазолу и определить распространенность резистентности к этому препарату.

**Материалы и методы.** Изучено 142 штамма *Aspergillus* spp., выделенных из биоматериалов больных аспергиллезом в период с 2014 по 2017 г. Видовую идентификацию штаммов проводили по морфологическим признакам с подтверждением методом ДНК-секвенирования. Определение чувствительности к вориконазолу проводили диско-диффузионным методом по протоколу CLSI M51-A. Использовали агар Мюллера—Хинтон и диски с вориконазолом 1 мкг производства Oxoid (Великобритания).

**Результаты.** По видовому составу изученные штаммы распределились следующим образом: *Aspergillus fumigatus* — 81 (57%); *A. niger* — 24 (17%); *A. flavus* — 22 (15,5%); *A. terreus* — 5 (3,5%); *A. ochraceus* — 1 (0,7%); *A. versicolor* — 1 (0,7%); *A. ustus* — 1 (0,7%); *A. calidoustus* — 1 (0,7%); *Aspergillus* sp. — 6 (4%). Результаты определения чувствительности штаммов к вориконазолу приведены в таблице.

**Чувствительность клинических штаммов грибов рода *Aspergillus*  
к вориконазолу**

Вид гриба	Количество штаммов		
	всего	чувствительны	устойчивы
<i>A. fumigatus</i>	81	81	0
<i>A. niger</i>	24	24	0
<i>A. flavus</i>	22	22	0
<i>A. terreus</i>	5	4	1
<i>A. ochraceus</i>	1	1	0
<i>A. versicolor</i>	1	1	0
<i>A. ustus</i>	1	0	1
<i>A. calidoustus</i>	1	0	1
<i>Aspergillus</i> sp.	6	4	2
Итого	142	137	5

**Вывод.** Резистентность к вориконазолу выявлена у 3,5% изученных штаммов *Aspergillus* spp. Все устойчивые изоляты относились к редким видам возбудителей аспергиллеза.

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТВОЛОВЫХ  
КЛЕТОК ПУЛЬПЫ И ПЕРИОДОНТА**

**Енукашвили Н.И.<sup>1,3</sup>, Домбровская Ю.А.<sup>1</sup>, Айзенштадт А.А.<sup>1,2</sup>,  
Багаева В.В.<sup>2</sup>, Масленникова И.И.<sup>1,2</sup>, Елсукова Л.В.<sup>2</sup>, Котова А.В.<sup>2,3</sup>,  
Золина Т.Л.<sup>2</sup>, Иволгин Д.А.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Научно-исследовательская лаборатория клеточных технологий,

<sup>2</sup>ООО «Покровский банк стволовых клеток»,

<sup>3</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Стволовые клетки (СК) тканей зуба и ротовой полости являются оптимальным клеточным материалом для восстановления костных и хрящевых тканей черепно-лицевого отдела скелета, в том числе тканей зуба и периодонта. СК зуба ротовой полости подразделяют на СК пульпы молочных зубов, постоянных зубов, а также периодонтальные, апикальные, фолликулярные СК, СК мягких тканей десны. Несмотря на эктодермальное происхождение, СК

тканей зуба и ротовой полости обладают свойствами мезенхимных стволовых клеток. Предполагается, что разные типы СК ротовой полости обладают разными биологическими свойствами, однако для этого необходимо тщательное сравнительное исследование таких свойств на доклиническом этапе, что пока еще не сделано в достаточной степени.

**Цель исследования:** сравнительная морфофункциональная характеристика стволовых клеток пульпы постоянных и молочных зубов, а также периодонта.

**Материалы и методы.** Молочные зубы, выпавшие или удаленные во время физиологической смены зубов, а также интактные дистопированные или ретинированные третьи моляры вместе с сохраненными тканями периодонта помещали в раствор пенициллина/стрептомицина в изотоническом растворе NaCl и транспортировали в биотехнологическую лабораторию. В стерильных условиях отделяли связки и проводили их ферментативную обработку. При закрытых каналах дополняли проведение ферментативную обработку связок, неотделяемых от зуба. Для извлечения СК из пульпарной камеры использовали два метода: заполнения корней и пульпы ферментирующим раствором через вскрытые с апикальной стороны корневые каналы или раскалыванием коронки зуба в продольном направлении и последующей ферментацией пульпы. Полученные СК пульпы (СКП) и СК периодонта (СКПд) культивировали отдельно. Фиксировали морфологические характеристики, скорость пролиферации, набор поверхностных маркеров (по которым клетки относят к стволовым) способность к дифференцировке в различных направлениях.

**Результаты.** СКП постоянных и молочных зубов и СКПд обладали фибробластоподобной морфологией, типичной для СК данного типа. Однако скорость пролиферации СКПд в два раза превышала скорость роста СКП постоянных зубов и в 1,4 раза — СКП молочных зубов во всех изученных парах сравнения (т.е. полученных от одного пациента). Обе популяции клеток обладали характерным для постнатальных СК набором поверхностных маркеров (CD90+/CD105+/CD44+/CD73+/CD45-/CD34-/CD14-). Однако и культуры клеток СКП постоянных зубов и СКПд содержали около 20% CD117-позитивных стволовых клеток, а культуры СКП молочных зубов часто содержали примесь клеток моноцитарной линии. В популяциях СК из других источников (жировой ткани, костного мозга, пуповины и амниона) такие клетки очень редки. В зубе CD117+ клетки располагаются в коронковой части пульпы, их рассматривают как не-

дифференцированный периневральный компонент пульпы, необходимый для обеспечения роста нерва и сосудов зуба. Предполагается, что это наименее дифференцированная часть СК зуба и периодонта.

Как СКП, так и СКПд обладали способностью к дифференцировке в адипогенном, хондрогенном и остеогенном направлениях. Для постоянных зубов скорость дифференцировки в остеогенном направлении для СКП в 2,45 раза превышала скорость дифференцировки СКПд. При дифференцировке СКП первые кальцификаты появлялись в культуре клеток уже на 4 день, в то время как в культуре СКПд — только на 11 день. Различались также и форма кристаллов и характер их скоплений, что предполагает различный кальциево-фосфатный состав кристаллов, однако данный вопрос нуждается в дальнейшем исследовании.

**Выводы.** СКП и СКПд обладают различными морфофункциональными характеристиками. СКП обладают гораздо более выраженным остеогенным потенциалом по сравнению с СК периодонта. В дальнейшем, планируется в доклинических исследованиях оценить эффективность СКП и СКПд для ускорения восстановительных процессов к костной ткани и тканях периодонта, соответственно.

## **ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АНДРОГЕНОВ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ ПО ДАННЫМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ**

**Иванушко М.А.<sup>1</sup>, Ворохобина Н.В.<sup>1</sup>, Великанова Л.И.<sup>2</sup>,  
Шафигуллина З.Р.<sup>1</sup>, Крылова А.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра эндокринологии им. академика В.Г. Баранова,  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Научно-исследовательская лаборатория хроматографии,  
Санкт-Петербург

**Цель исследования:** установить особенности метаболизма андрогенов и их предшественников у пациентов с феохромоцитомой (ФЕО) по данным газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) стероидов мочи для выявления биохимических признаков злокачественного потенциала (ЗП).



**Материалы и методы.** Обследованы 49 больных с ФЕО (30 женщин и 19 мужчин) в возрасте  $48,2 \pm 2,5$  года. У 13 пациентов с ФЕО по данным гистологического исследования послеоперационного материала ЗП по шкале PASS составил более 4 баллов. По данным компьютерной томографии надпочечники были неоднородной структуры, размер образований составил 46,6 (29–76) мм, нативная плотность образования — 44 (37–56) HU, APW <37%. Определяли уровни АКТГ, кортизола в 9 ч и 21 ч, дегидроэпиандростерон-сульфата, альдостерона и ренина в крови, свободный кортизол в слюне (СКС). Методом ГХ-МС исследовали стероидные профили мочи (СПМ) на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS — QP2010 ULTRA (Санкт-Петербургский государственный университет). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 7) с использованием критерия Манна–Уитни. Чувствительность и специфичность основных биомаркеров аденокарцинома рака (АКР) были рассчитаны методом ROC кривых по программе MedCalc. Площади под ROC кривыми (AUC) были сравнены с использованием непараметрических методов.

**Результаты.** У больных с ФЕО и ЗП методом ГХ-МС было выявлено увеличение ( $p < 0,05$ ) экскреции с мочой (ЭМ) андрогенов: андростерона, этиохоланолона (Et), дегидроэпиандростерона (DHEA) и андростендиола-17 $\beta$  (dA2-17 $\beta$ ). ЭМ тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS) и прогестинов: прегнандиола (P2), прегнантриола (P3), прегнентриола (dP3), 16-ОН-прегнендиола (16dP2) была также увеличена у больных с ФЕО+ЗП по сравнению с больными с ФЕО и отсутствием ЗП ( $p < 0,05$ ). У больных с ФЕО была получена положительная корреляционная связь ( $p < 0,05$ ) между ЭМ Et ( $r = 0,66$ ), DHEA ( $r = 0,74$ ) и суммой баллов по шкале PASS, характеризующей степень злокачественности ФЕО. ЭМ DHEA >1500 мкг/24 ч, одного из основных маркеров АКР, была у 3 пациентов с ФЕО и ЗП 8–14 баллов по шкале PASS. Кроме этого, у больных ФЕО была получена положительная корреляционная связь ( $p < 0,05$ ) между ЭМ P2 ( $r = 0,79$ ), dP3-3 $\alpha$  ( $r = 0,68$ ), 16dP2-3 $\alpha$  ( $r = 0,79$ ) и суммой баллов по шкале PASS. Установлена положительная корреляция ( $p < 0,05$ ) ЭМ THS с ЭМ UMN ( $r = 0,68$ ) и UNMN ( $r = 0,68$ ). У больных ФЕО+ЗП были обнаружены неклассические 5-ene-прегнены (16-ОН-прегненолон, 21-ОН-прегненолон, 3 $\beta$ ,17,20-прегнентриол, 3 $\beta$ ,16,20-прегнентриол), которые не были детектированы у больных ФЕО с суммой баллов <4 по



шкале PASS и у пациентов с ГНА без ЗП по шкале Weiss. Чувствительность 100% и специфичность больше 80% основных биомаркеров АКР (THS, DHEA, dA2-17 $\beta$ , Et, P3, dP3 и 16dP2) были получены для больных ФЕО и ЗП.

**Заключение.** Методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с феохромоцитомой получены признаки злокачественности 7 биомаркеров АКР с 100% чувствительностью и специфичностью более 80%. Повышение экскреции с мочой DHEA, THS, P2, P3, dP3 и 16dP2, детектирование неклассических 5-en-прегненов могут быть ранними признаками злокачественности надпочечников у пациентов с феохромоцитомой.

## **ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ДИАГНОЗА ПРИ SPINA BIFIDA (НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ)**

**Иова А.С., Крюков Е.Ю., Крюкова И.А., Иова Д.А.**

НИЛ инновационных технологий медицинской навигации, кафедра детской неврологии и нейрохирургии, кафедра детской травматологии и ортопедии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** В настоящее время расширяется применение внутриматочных нейрохирургических операций плоду (технологий фетальной нейрохирургии). При некоторых формах spina bifida (SB) (миеломенингоцеле) такие операции во многих странах уже стали новым медицинским стандартом. Однако до настоящего времени нет критериев, позволяющих персонализировать варианты SB и выбрать оптимальную перинатальную нейрохирургическую тактику.

**Цель исследования:** разработать единую систематику вариантов SB для персонализации перинатальной лечебно-диагностической тактики на всех этапах оказания медицинской помощи.

**Материалы и методы.** Обобщен собственный опыт оказания медицинской помощи при SB у новорожденных (более 30 лет) и плодов (около 10 лет), широкого применения пренатальной нейровизуализации (нейроскопии плода и МРТ плода) (120 исследований), а также начальный опыт использования внутриматочных операций плоду (2 операции). Сформулированы основные критерии единой систематики при SB: возможность персонализации диагноза и лече-

ния, простота применения, преимственность использования на всех этапах оказания медицинской помощи.

**Результаты.** Предложена систематика индивидуальных вариантов SB, выделены критерии, варианты и их анатомические особенности. С точки зрения определения показаний для фетальной нейрохирургии особое значение имеет определение «открытых» и «закрытых» форм, «кистозных» и «некистозных» вариантов SB, а также уточнение состояния движения в ногах и нарушения функций тазовых органов. Диагностика основана на технологиях фетальной нейровизуализации (нейросоноскопии плода и МРТ плода).

**Вывод.** Предлагаемая систематика создает условия для персонализации и преимственности оказания перинатальной нейрохирургической помощи при Spina bifida у плодов.

## ГИБРИДНЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ МИНИ-КОМПЛЕКС

**Иова А.С., Гармашов Ю.А., Крюков Е.Ю., Иова Д.А., Сотников С.А.**

НИЛ инновационных технологий медицинской навигации, кафедра детской неврологии и нейрохирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Цель исследования:** обсудить гибридный операционный мини-комплекс (ГОМК), позволяющий придать стандартной нейрохирургической операционной ключевые функции гибридной операционной (ГО) (в том числе при операциях у новорожденных и младенцев).

**Материалы и методы.** В настоящее время ГОМК выполняет сочетание следующих функций: нейронавигации в режиме реального времени, хирургической руки, эндоскопической стойки, операционного микроскопа, многофункционального монитора, единого пульта управления, системы для аудио- и видеодокументирования операции, информационной поддержки хирурга, телемедицинского присутствия эксперта, мягкой и острой фиксации головы, модуля позиционирования тела пациента, упоров для рук хирурга, ретракторной системы, интраоперационной нейровизуализации в режиме реального времени, эндоскопической ассистенции, нейроэноскопии, экзоскопической видеохирургии, совмещения КТ/МРТ и УС навигации, а также столика операционной сестры.

**Результаты.** В настоящее время ГОМК используется в основном у новорожденных и младенцев (ежегодно применяется во время более 100 операций), обеспечивая широкую доступность гибридных нейрохирургических технологий для широкой практики. Например, время нейронавигации с помощью ГОМК составляет в среднем 2 мин, а точность  $\pm 2$  мм. ГОМК построен по модульному типу и в разобранном виде может перевозиться в легковом автомобиле (выполнено 12 операций в условиях мобильной нейрохирургической группы).

**Вывод.** Разработка и совершенствование гибридного операционного мини-комплекса создает условия для широкого применения передовых технологий современной нейрохирургии в тех случаях, когда использование традиционных гибридных операционных не возможно (например, в перинатальной нейрохирургии или в условиях санитарной авиации).

## **ИННОВАЦИИ В ДЕТСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ (ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ)**

**Иова А.С., Гармашов Ю.А., Крюков Е.Ю., Сотников С.А., Иова Д.А.**

НИЛ инновационных технологий медицинской навигации,  
кафедра детской неврологии и нейрохирургии, Северо-Западный  
государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

**Цель исследования:** ускорить процесс разработки и внедрения инноваций в практику детской нейрохирургии.

**Материалы и методы.** Медицинские инновации — это новые решения (идеи), проверенные в клинических условиях и имеющая существенное практическое значение. Инновациям принадлежит ключевая роль в скорости обновления технологий. В медицине это обновление проходит следующий путь: «идея — инновация — опция — рекомендация — стандарт». На это могут уходить десятилетия. Ускорение этого процесса и использование «инновационного потенциала» практических нейрохирургов — важнейшая задача современной детской нейрохирургии. Необходимо, с одной стороны, ускорить процесс обновления технологий, а с другой — обеспечить безопасность пациентов и врачей, участвующих во внедрении новых технологий. Новая технология может применяться в практике (не только автором), будучи проверенной хотя бы одним экспер-

том (т.е. став опцией). На пути «идея — новый стандарт» можно выделить два этапа: «идея-инновация-опция» и «опция-стандарт». Ускорить первый этап можно создав «парк инноваций», а второй — механизм «лифта инноваций».

**Результат.** В Санкт-Петербурге был создан «парк инноваций», включающий в себя три основных звена: а) научное (НИЛ инновационных технологий медицинской навигации, СЗГМУ, 2002), практическое (нейрохирургическая служба ДГБ № 1, 2003); педагогическое (инновационные циклы на кафедре детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ, 2004). Созданы также работающие модели мобильного кабинета «Минимально инвазивная невровизуализация» и гибридного операционного мини-комплекса (2012). В настоящее время создается мини-кластер «Перинатальная нейрохирургия» и гибридная операционная для перинатальных и неонатальных центров. Новые технологии представлены в серии руководств, 4 докторских и 15 кандидатских диссертациях. Основная нерешенная задача — создание «лифта инноваций».

**Выводы:**

1. Инновации являются важнейшим звеном в развитии детской нейрохирургии.
2. Необходимо создание и совершенствование «парков инноваций», в которых «идея» любого практического нейрохирурга могла бы «вырасти» до опции.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ  
ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ  
ВИРУСНЫМ И АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ**

**Манасян С.Г., Апресян А.Г., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В.,  
Сердюков С.В.**

Научно-исследовательская лаборатория инновационных методов функциональной диагностики, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Несмотря на огромные успехи, достигнутые в последние годы в гепатологии, ранняя диагностика хронических заболеваний печени (ХЗП) является актуальной проблемой современного здравоохранения. В настоящее время известно, что нарушения портопеченочной гемодинамики, предшествуют клинико-морфологическим изменениям органа. Следовательно, оценивая нарушения

портопеченочной гемодинамики существует потенциальная возможность ранней диагностики ХЗП.

**Цель исследования:** выявить диагностически значимые нарушения портопеченочной гемодинамики у больных вирусным и аутоиммунным гепатитом.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 человек, разделенных на три группы. Первую группу составили больные с аутоиммунным гепатитом 1 типа (АИГ) ( $n=20$ ) (Ж:М=19:1) средний возраст  $58\pm 7,6$  года. Во вторую группу были включены больные с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) ( $n=20$ ) (Ж:М=11:9), средний возраст  $49\pm 10$  лет. Третью группу ( $n=20$ ) (Ж:М=10:10), составили практически здоровые люди (заболевания печени были исключены). Диагнозы АИГ и вирусного поражения печени были верифицированы на основании общепринятых в гепатологии клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных, где фиброз печени по Metavir соответствовал 1–2 стадии. Внутривенная гемодинамика оценивалась методом полигепатографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Валента». Результаты статистических исследований представлены в виде 95% доверительного интервала (ДИ).

**Результаты.** Выявленные нарушения внутривенной гемодинамики у исследуемых больных локализовались преимущественно в первой зоне печеночного ацинуса. В первой группе пациенты (АИГ) в 16 случаях (80% от численности группы с ДИ от 56 до 96%) отмечались нарушения артериального притока и венозного притока. Во второй группе (ХВГ) в 17 случаях (85% от численности группы с ДИ от 61 до 98%) имели место нарушения в той же зоне, но преимущественно за счет нарушения венозного притока при сохранном артериальном притоке. В третьей группе (контроля) нарушений портопеченочной гемодинамики выявлено не было.

#### **Выводы:**

1. У пациентов с хроническим вирусным и аутоиммунным гепатитом нарушения портопеченочной гемодинамики обусловлены сниженным притоком.

2. У больных вирусным гепатитом нарушения внутривенной гемодинамики характеризовались сниженным венозным притоком.

3. Больные аутоиммунным гепатитом нарушения внутривенной гемодинамики связаны с нарушением механизма артериальной иннервации.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Кирьянова В.В., Жарова Е.Н.**

НИЛ высоких лазерных и магнитных технологий кафедры физиотерапии и медицинской реабилитации, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** В России частота черепно-мозговой травмы (ЧМТ) составляет 4,5 на 1000 населения в год и занимает одно из первых мест среди всех причин первичной инвалидности взрослого населения. Только 10–20% возвращаются к труду, из них около 8% сохраняют свою профессиональную пригодность, 25% нуждаются в посторонней помощи. Стационарное лечение проходят более 80 000 пострадавших в течение года.

Пациент с неврологическим дефицитом накладывает особые обязательства на членов семьи больного и является огромным финансовым бременем для системы здравоохранения. В связи с этим актуально развигать методы лечения, позволяющие в максимально сжатые сроки и с наименьшим неврологическим дефицитом помочь пострадавшим.

Физиотерапия является одним из направлений, позволяющих существенно сократить время лечения и степень инвалидности пациентов неврологического профиля.

**Цель исследования:** оптимизировать лечение больных черепно-мозговой травмой в раннем периоде за счет дополнительного применения физических факторов.

**Материалы и методы.** Обследовано 300 пациентов с черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени, из них 231 (77%) мужчин и 69 (23%) женщин. Основными причинами ЧМТ стали дорожно-транспортные происшествия — 200 (66,7%) чел., уличные драки — 54 (18%), бытовой травматизм — 46 (15,3%). Изолированная ЧМТ наблюдалась у 202 (67,3%), сочетанная ЧМТ — у 98 (32,7%). ЧМТ средней степени тяжести — у 83 (27,7%), тяжелая ЧМТ — у 217 (72,3%).

У больных с тяжелым травматическим поражением головного мозга при поступлении отмечается стойкое напряжение симпатoadренальной и гипofизарно-надпочечниковой системы, что

выражается в гипергликемии, снижении уровня артериального давления и изменении тонуса вегетативной нервной системы. Именно поэтому воздействие физических факторов должно быть щадящим и стабилизирующим гемодинамическое состояние пациента.

У 50 человек применяли КВЧ облучение длиной волны 4,9 нм точки VG.14 в течение 10 мин (патент РФ № 2582558). В результате исследования влияния фактора выявлено: что КВЧ терапии улучшает реологические свойства крови и тканевой кровотока, при этом наблюдается нормализация параметров акустических стволовых вызванных потенциалов.

В группе, состоящей из 50 пациентов, применяли электромагнитные волны (ЭВМ) терагерцевого диапазона на травматический очаг поражения головного мозга в течение 22,5 мин. ЭВМ терагерцевого диапазона увеличивали скорость линейного кровотока по среднемозговой артерии (данным УЗИ диагностики) в среднем на 10% и способствовали повышению артериального давления на 5–10%. При этом у пациентов наблюдался более быстрый регресс очаговых изменений головного мозга по данным лучевых методов диагностики (КТ, МРТ).

С 3–5-го дня, в зависимости от тяжести состояния больного назначали импульсную низкочастотную (1 Гц) транскраниальную магнитотерапию, суммарное время воздействия до 12 мин. В острый период ограничением для транскраниального воздействия служат переломы костей черепа, в отдаленный период ЧМТ ограничений нет. Низкочастотное импульсное магнитное поле, по нашим данным, способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга (приоритетная справка № 2016150622) и улучшению проводимости по кортикоспинальному тракту, что было установлено у 50 пациентов, получивших данное лечение.

На подостром этапе возможно проведение электростимуляции на паретичные конечности, для применения транскраниальных методик как в острый, так и в отдаленный периоды необходимо предварительно исследовать электроэнцефалограмму.

**Выводы.** В посттравматический период воздействие вышеперечисленными физическими факторами позволяет уменьшить неврологический дефицит без осложнений и перейти на следующий этап реабилитации.

## ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ХЕМОКИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Козлова Я.И.<sup>1</sup>, Фролова Е.В.<sup>2</sup>, Учеваткина А.В.<sup>2</sup>, Филиппова Л.В.<sup>2</sup>,  
Аак О.В.<sup>2</sup>, Кузнецов В.Д.<sup>1</sup>, Никитин О.А.<sup>1</sup>, Климко Н.Н.<sup>1</sup>, Васильева Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии,

<sup>2</sup>НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-  
Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Изучение роли различных иммунологических медиаторов в формировании хронического аллергического воспаления у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) необходимо для своевременной диагностики заболевания и выявления возможных мишеней для терапевтического вмешательства.

**Цель исследования:** изучение роли провоспалительных хемокинов в развитие аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой.

**Материалы и методы.** В микологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова в Санкт-Петербурге провели проспективное исследование 44 больных (медиана возраста 43 года, мужчин — 9, женщин — 35) тяжелой бронхиальной астмой (БА). Контрольную группу составили 12 условно здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу, без аллергических заболеваний в анамнезе. Медиана возраста добровольцев составила 33 года (мужчин — 3, женщин — 9). Уровень контроля симптомов и степень тяжести БА определяли в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2016). Использовали опросник АСТ (Asthma Control Test). Функцию внешнего дыхания оценивали по следующим показателям: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно. По показаниям выполняли компьютерную томографию (КТ) легких в режиме высокого разрешения. Микологическое исследование включало микроскопию и культуральное исследование образцов респираторных биосубстратов: мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Специфическое аллергологическое обследование включало кожное тестирование с грибковым аллергеном *A. fumigatus* («Allergopharma», Германия), определение уровня общего IgE («Полигност», Россия) и специфических IgE (sIgE) к грибковым ал-



лерженам («Алкор Био», Россия). Определение концентрации TARC («R&D Systems, США), TSLP («R&D Systems, США), IL-8 («Вектор-Бест», Россия) в сыворотке крови осуществляли методом ИФА. Полученные данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA 10 и представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Lq-Hq).

**Результаты.** Исследования последних лет установили связь грибковой сенсibilизации с тяжелым течением БА. Клинические проявления гиперчувствительности к *Aspergillus* spp. у больных с атопией могут варьировать от обострения БА до развития бронхиальной астмы с микогенной сенсibilизацией (БАМС) и АБЛА. В ходе исследования положительные результаты кожного тестирования и уровни sIgE к грибковым аллергенам выше диагностического значения (0,35 МЕ/мл) позволили выявить 14 больных БАМС. У 17 больных была определена тяжелая БА без микогенной сенсibilизации. Согласно критериям R. Agarwal и соавт. у 13 больных установлен АБЛА. Анализ результатов субъективных и объективных методов оценки контроля БА выявил достоверно самый низкий балл при заполнении анкеты АСТ и худшие показатели функции внешнего дыхания ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> в группе больных АБЛА. Анализ содержания TSLP в сыворотке крови не выявил статически значимых различий как между больными АБЛА 12,0 (8,80÷24,70), БАМС 16,8 (9,7÷27,7), БА 22,8 (14,6÷31,8), так и данными контрольной группы 13,15 (9,05÷22,13) пг/мл. Выявлено существенное повышение концентрация TARC у больных АБЛА 733,5 (540,0÷812,0) по сравнению с группой БА 429,1 (218,0÷571,3; p=0,000) и контролем 202,5 (195,9÷256,0; p=0,000) пг/мг. Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнями TARC в сыворотке крови и ухудшением показателей функции внешнего дыхания (снижение ФЖЕЛ (r=-0,47; p<0,05) и ОФВ<sub>1</sub> (r=-0,41; p<0,05)), что предполагает патогенетическую роль TARC в формировании Th2-ответа у пациентов АБЛА. При этом у больных БАМС и БА содержание TARC не различалось, но было достоверно выше по отношению к группе контроля (p=0,00; p=0,02). В нашем исследовании установлено, что продукция IL-8 у больных АБЛА 39,75 (28,35÷54,0) достоверно выше, чем у пациентов обеих групп и у практически здоровых лиц контрольной группы (4,79 (4,08÷10,04); p=0,000) пг/мг. Содержание IL-8 у больных БАМС 15,3 (12,30÷29,05) занимало пограничное положение между показателями больных БА 14,35 (11,7÷21,0) пг/мг и АБЛА, но не достигало статистически значимых различий. Важное значение TARC и IL-8

в развитии аллергического воспаления у больных с микогенной сенсibilизацией подтверждено положительной корреляционной связью уровня sIgE к *A. fumigatus* с процентным и абсолютным числом эозинофилов ( $r=0,46$ ,  $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), уровнем общего IgE ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ), содержанием TARC ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ) и IL-8 ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ).

**Вывод.** Выявленное в ходе исследования повышение содержания TARC и IL-8 у больных АБЛА и их связь со степенью выраженности микогенной сенсibilизации и клиническими проявлениями заболевания позволяет рассматривать эти показатели в качестве биомаркеров активной воспалительной реакции. Таким образом, использование современных иммунологических биомаркеров, наряду с традиционными показателями, позволит дифференцированно подходить к оценке вероятности развития АБЛА у больных бронхиальной астмой, доказательно выделять ранние стадии заболевания и судить об эффективности проводимой терапии.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Козлова Я.И.<sup>1</sup>, Борзова Ю.В.<sup>2</sup>, Фролова Е.В.<sup>2</sup>, Учеваткина А.В.<sup>2</sup>, Филиппова Л.В.<sup>2</sup>, Аак О.В.<sup>2</sup>, Понная В.В.<sup>1</sup>, Клишко Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии  
<sup>2</sup>НИИ Медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** За последние десятилетия достигнуты успехи в лечении муковисцидоза: выросли выживаемость и доля взрослых пациентов, значительно улучшилось качество их жизни. Однако взросление больных сопровождается увеличением частоты микотических поражений легких, которые требуют новых диагностических и терапевтических подходов.

**Цель исследования:** определение частоты развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных муковисцидозом и изучение особенностей иммунологических показателей.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включен 181 больной муковисцидозом (МВ) в возрасте от 1 до 37 лет (Me — 12 лет). Аллергологическое обследование включало кожное тестиро-

вание с грибковым аллергеном *A. fumigatus* («Allergopharma», Германия), определение уровня общего IgE («Полигност», Россия) и специфических IgE (sIgE) к грибковым аллергенам («Алкор Био», Россия). Иммуноферментным методом определяли продукцию IFN- $\gamma$  («Вектор-Бест», Россия) в супернатантах периферической крови при стимуляции ФГА («ПанЭко», Россия). В случае возникновения подозрения развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) выполнена компьютерная томография легких. Положительные результаты кожного тестирования и/или уровни sIgE к грибковым аллергенам выше диагностического значения (0,35 МЕ/мл) рассматривались в качестве критерия микогенной сенсibilизации. Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев Stevens и соавт. (2003). Полученные данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA 10 и представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Lq-Nq).

**Результаты.** Повсеместный контакт со спорами плесневых микроорганизмов может привести к колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp., а у части больных муковисцидозом — к развитию микогенной сенсibilизации и формированию различных форм аспергиллеза легких. В ходе исследования установили, что частота микогенной сенсibilизации у данной категории больных по положительным результатам кожных прик-тестов и/или выявлению sIgE к аллергенам плесневых грибов в сыворотке крови составила 25,3%. Гиперчувствительность к *Aspergillus* spp. выявлена у 40 больных (22,0%), что сопоставимо с данными других исследований. Частота сенсibilизации к другим плесневым микроорганизмам составила: *Alternaria* spp. — 19,3%, *Rhizopus* spp. — 10,0 %, *Penicillium* spp. — 6,0 %, *Cladosporium* spp. — 3,3%. Диагностика АБЛА у больных муковисцидозом часто затруднена в связи с наложением клинических, рентгенологических, микробиологических, иммунных проявлений обоих заболеваний. Многие рентгенологические изменения могут быть обусловлены самим МВ, однако есть признаки, относительно специфичные для АБЛА. Это варикозная или кистозная бронхоэктазия, инфильтраты, которые полностью разрешаются при лечении стероидами. Клинические особенности течения заболевания и рентгенологические признаки, а также повышенные уровни sIgE к *A.fumigatus* (Me 2,36 (0,94÷3,74) МЕ/мл), уровень общего IgE выше 500 МЕ/мл позволили диагностировать АБЛА у 11 пациентов. Таким образом, частота развития АБЛА у больных муковисцидозом в нашем исследовании составила 6%. Сравнительный анализ показав

телей больных МВ и АБЛА (n=7) и больных МВ (n=6) установил, что у больных первой группы достоверно выше абсолютное число эозинофилов (0,60 (0,30÷0,89) против 0,11 (0,08÷0,16) 10<sup>9</sup>/л, p=0,003), уровни общего IgE (547 (503÷1354) и 8,5 (6,0÷12,0) МЕ/мл, p=0,003) и sIgE к *Aspergillus* spp. (5,53 (1,68÷6,03) против 0,01 (0,01÷0,02) МЕ/мл, p=0,003) и существенно ниже продукция IFN- $\gamma$  (716 (590÷926) против 2016 (1709÷2154) МЕ/мл, p=0,002).

**Вывод.** Выявление группы риска развития АБЛА среди больных муковисцидозом поможет предупредить прогрессирование заболевания и начать рациональную противовоспалительную и антимикотическую терапию. Усиление активности иммунного ответа по Th2 типу и развитие АБЛА сопутствовало более тяжелому течению фонового заболевания.

## КУЛЬТИВИРОВАНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В БЕССЫВОРОТОЧНЫХ СРЕДАХ И ИХ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПРИ ТРАНСПОРТИРОВКЕ

Котова А.В.<sup>1,2</sup>, Елсукова Л.В.<sup>2</sup>, Шумеев А.Н.<sup>2,4</sup>, Золина Т.Л.<sup>2</sup>, Масленникова И.И.<sup>3</sup>, Иволгин Д.А.<sup>2,3</sup>, Енукашвили Н.И.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>ООО «Покровский банк стволовых клеток», Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>Научно-исследовательская лаборатория клеточных технологий, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Безопасное культивирование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и их доставка до места непосредственного применения крайне важно для регенеративной медицины. Для минимизации риска инфицирования и аллергических реакций, производителями разработаны бессывороточные среды и среды с заменителем сыворотки. Для сохранности клеточного продукта до момента его применения в случае, если лаборатория и конечный потребитель находятся на значительном удалении, необходимы оптимальные условия транспортировки.

**Цель работы:** оценить влияние бессывороточных сред и транспортных растворов на свойства МСК.

**Материалы и методы.** В работе исследовали морфологию, иммунофенотип и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток

пупочного канатика (МСК ПК) при культивировании в разных средах, а также жизнеспособность клеток после инкубации в различных транспортировочных растворах в течение 0-48 часов при температуре от 4°C до 20-25°C (RT). МСК ПК культивировали в течение 14-16 дней в средах:

1) StemPro MSC SFM CTS (Life Technologies, LT) — бессывороточная среда;

2) StemPro MSC SFM XenoFree (LT) — бессывороточная среда без компонентов животного происхождения;

3) MesenPRO RS (LT) — среда со сниженным (2%) содержанием сыворотки;

4) DMEM Low Glucose, содержащая 10% ASCM Mesenchymal Stem Cell Growth Supplement (HyClone).

Морфология и иммунофенотип клеток на 1-ом пассаже, в целом, соответствовали МСК во всех средах, но наблюдались небольшие (> 1,5%) субпопуляции клеток, не являющихся МСК, в средах 1, 3, 4. В среде 1 на 40% уменьшился уровень экспрессии CD90, CD105. Иммунофенотип, соответствующий МСК, оставался неизменным в средах 3 и 4, но сохранялась одна из минорных (не более 1%) субпопуляций со сниженным содержанием CD44. Наибольшая активность пролиферации показана для клеток, культивируемых в средах 3 и 4. Таким образом, среда 2 является оптимальным выбором для непродолжительного (1-2 пассажа) культивирования, т.к. не содержит животных компонентов и селективна в отношении МСК, среда 3 может использоваться для долгосрочного культивирования. Далее оценили жизнеспособность клеток при хранении в 0,9% растворе хлорида натрия (ФР), фосфатно-солевом буфере (PBS), 2 и 10% растворах альбумина в ФР. Анализ жизнеспособности провели с помощью окраски 7-аминоактиномицином Д (7-AAD). Жизнеспособность клеток после хранения в PBS при RT снижалась на 7,4% в день и на 13,9% за 2 дня; при 4°C — на 3,8% в день, на 17,9% за 2 дня. В ФР жизнеспособность уменьшилась на 5,78% (день 1), на 59,8% (день 2) при RT; на 0,15% (день 1) и 21,5% (день 2) при 4°C. Жизнеспособность в 10% альбумине уменьшилась на 43,4% за 24 часа при комнатной температуре и на 61,5% при 4°C, что связано с его гипертоничностью. 2% раствор альбумина является изотоничным и меньше влияет на выживаемость клеток: падение жизнеспособности составило 22,3 и 70,3% (день 1 и 2 соответственно).

**Выводы.** Таким образом, ФР и PBS являются лучшими решениями для длительной транспортировки МСК.

# ТИПИРОВАНИЕ ПО ШЕСТИ МИКРОСАТЕЛЛИТНЫМ ЛОКУСАМ СЕРИЙНЫХ ИЗОЛЯТОВ ГРИБА *TRICHOPHYTON RUBRUM*, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ МИКОЗОМ И ОНИХОМИКОЗОМ СТОП

Пчелин И.М., Крючкова М.А., Цурупа Е.Н., Васильева Н.В.,  
Тараскина А.Е.

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Запад-  
ный государственный медицинский университет им. И.И. Мечни-  
кова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Микросателлиты — это участки тандемных нуклеотидных повторов, повторяющийся элемент которых состоит из одного-шести пар оснований. Микросателлитные локусы часто проявляют значительную изменчивость и широко используются для типирования изолятов микроорганизмов и для расшифровки внутривидовой популяционной структуры. Существуют литературные данные о нахождении методом микросателлитного анализа двух разных генотипа гриба *T. rubrum* в одной из семи изученных серий по два изолята. Кроме того, типирование методом ПЦР по локусу TRS-1 нетранскрибируемого спейсера рДНК позволило выявить генетический полиморфизм изолятов *T. rubrum*, выделенных с разных частей тела одного и того же пациента. При помощи того же метода было обнаружено по несколько штаммов этого вида в 6 из 10 случаев онихомикоза, в сериях по пять изолятов.

**Цель исследования:** изучить генетический полиморфизм серийных изолятов гриба *T. rubrum*, полученных от пациентов с микозом и онихомикозом стоп.

**Материалы и методы.** От пяти случаев онихомикоза и двух случаев микоза стоп было получено по два изолята *T. rubrum*. Эти случаи относились к шести пациентам, поскольку один из пациентов имел сочетанное поражение ногтей и кожи стоп. Длины флюоресцентных продуктов амплификации микросателлитных локусов Tr001, Tr002, Tr003, Tr005, Tr(CT)<sub>20</sub> и Tr(GA)<sub>25</sub> определяли капиллярным электрофорезом на приборе ABI 3500 в присутствии стандартов молекулярных весов.

**Результаты.** У всех пациентов были выявлены уникальные генотипы гриба *T. rubrum*. Полученные от пяти пациентов парные изоляты имели один и тот же микросателлитный профиль. Один из двух изолятов с ногтей пациента с сочетанным поражением отличался от

второго с ногтей и от обоих изолятов с кожи стоп этого пациента по длине локуса Tr002.

**Вывод.** Существует потенциальная возможность инфицирования пациентов полиморфным мицелием гриба вида *T. rubrum*. Эта информация может актуализироваться с развитием клинической и биомедицинской науки.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СОСТОЯНИЕМ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И НАЛИЧИЕМ МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЕГО ТЕЧЕНИЯ**

**Радугин Ф.М., Мациевский Н.А.**

Кафедра эндокринологии им. академика В.Г. Баранова,  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** По данным ряда авторов изменения микроциркуляции верхних конечностей могут коррелировать с такими микрососудистыми осложнениями СД, как диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетическая нефропатия (ДН) (Крутиков Е.С. и др., 2014).

**Цель исследования.** Повышение эффективности диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета.

**Задачи исследования:**

- 1) определить особенности микроциркуляции верхних конечностей у пациентов с СД на различных этапах его течения;
- 2) оценить корреляцию между нарушениями микроциркуляции верхних конечностей и наличием микрососудистых осложнений СД (ДР, ДН).

**Материалы и методы.** Для определения состояния микроциркуляции обследовано 30 пациентов с СД (17 женщин и 13 мужчин) в возрасте  $54,6 \pm 7,19$  года. Пациенты были разделены на две группы. 1-ю группу составили 17 пациентов со стажем СД от 0 до 5 лет (средний стаж  $3,52 \pm 0,89$  года), во 2-ю группу вошли 13 больных со стажем СД от 6 до 35 (средний стаж  $12,8 \pm 8,4$  года). 3-ю группу составили 15 здоровых добровольцев (группа сравнения).

Всем пациентам проводилась высокочастотная ультразвуковая доплерография (ВУЗДГ) микроциркуляторного русла на аппарате



«Минимакс-Допплер-К модель НБ». Функциональное состояние микрососудов оценивали на дистальных фалангах II–IV пальцев кисти. Количественный анализ производили по показателям прибора оценивающим линейную скорость кровотока: максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости ( $V_{as}$ ), средняя скорость по кривой средней скорости ( $V_{am}$ ), конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости ( $V_{akd}$ ),  $RI$  — индекс периферического сопротивления.

**Результаты.** В ходе оценки микроциркуляции верхних конечностей у обследованных пациентов выявлены различия между группами по ряду величин линейной скорости кровотока. 1-я группа —  $V_{as}$ :  $M \pm s$  левая верхняя конечность (ЛВК) —  $9,92 \pm 5,67$ , правая верхняя конечность (ПВК) —  $6,65 \pm 3,52$ ;  $V_{am}$ :  $M \pm s$  ЛВК —  $1,52 \pm 0,93$ , ПВК —  $1,28 \pm 0,91$ ;  $V_{akd}$ :  $M \pm s$  ЛВК —  $0,21 \pm 0,11$ , ПВК —  $0,61 \pm 0,36$ ;  $RI$ :  $M \pm s$  ЛВК —  $0,87 \pm 0,09$ , ПВК —  $0,93 \pm 0,06$ . 2-я группа  $V_{as}$ :  $M \pm s$  ЛВК —  $5,34 \pm 2,41^*$ , ПВК —  $5,89 \pm 3,13^*$ ;  $V_{am}$ :  $M \pm s$  ЛВК —  $1,01 \pm 0,79^*$ , ПВК —  $1,23 \pm 0,87$ ;  $V_{akd}$ :  $M \pm s$  ЛВК —  $0,35 \pm 0,77^*$ , ПВК —  $0,71 \pm 0,92^*$ ;  $RI$ :  $M \pm s$  ЛВК —  $0,86 \pm 0,11$ , ПВК —  $0,92 \pm 0,09$  (\* $p < 0,05$ ).

Пациенты, включенные в исследование, были проанализированы на предмет микрососудистых осложнений (ДР, ДН). В 1-й группе у 2 пациентов (12%) были проявления ДР, у 1 пациента отмечалась ДН (6%). Во 2-й группе у 9 пациентов (69%) были проявления ДР. У 2 пациентов (15%) отмечалась ДН.

У большинства пациентов с длительным стажем СД выявлены функциональные нарушения гемодинамики, проявляющиеся в снижении некоторых показателей линейной тканевого кровотока в сосудах малого калибра. При сопоставлении данных полученных при оценке состояния микроциркуляции верхних конечностей у исследуемых пациентов и наличия микрососудистых осложнений было определено, что у пациентов 2-й группы достоверно чаще встречалась ДР. Значимых различий между группами по частоте встречаемости ДН не получено. По результатам обследования также не получено достоверной разницы по показателям  $RI$ , что требует дополнительного исследования.

#### **Выводы:**

1. Системный анализ результатов ВУЗДГ установил статистически достоверные сниженные показатели линейной скорости кровотока у пациентов с длительным стажем СД по сравнению с пациентами небольшим стажем СД.

2. У обследованных пациентов выявлена взаимосвязь между нарушениями микроциркуляции верхних конечностей и частотой встречаемости ДР.



## ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МИКОТИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА

Степанова А.А., Авдеенко Ю.Л., Подковальников С.Л.

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина,  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова

**Актуальность.** Проблема диагностики микозов имеет большое значение в оториноларингологии ввиду широкого распространения и тяжелого течения данной патологии.

**Цель исследования:** детальное гистологическое исследование микотического синусита.

**Материалы и методы.** У пациентки Н. (1970 г.р.) был поставлен клинический диагноз: обострение хронического правостороннего гнойного гайморозтмоидита, мицетома правой верхнечелюстной пазухи. Операционный материал из околоносовой пазухи

фиксируют 10% забуференным раствором формалина. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином (Г-Э), по методу PAS и Гомори–Грокотт.

**Результаты.** В слизистой оболочке околоносовой пазухи выявлена густая инфильтрация из лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов. Вокруг грибного «тела» из содержимого околоносовой пазухи воспалительная инфильтрация отсутствовала. В результате гистологического исследования у пациентки выявлен микотический неинвазивный хронический полисинусит. Судя по ориентации гиф в скоплениях грибов, различий в толщине гиф и цвету их клеточных стенок, наличию аспергиллем и характерному конидиального спороношения можно допустить присутствие грибов из двух разных родов — *Aspergillus* и *Cunninghamella*. Для грибного «тела» материала околоносовой пазухи характерно мозаичное строение. В нем наблюдали: ложную ткань, разновозрастные аспергиллемы в период маргинального радиального роста, скопления широких гиф, конидиогенные аппараты и зрелые конидии мукормицета. Асимметричные (более широкие в зоне спороношения) слегка извилистые скопления мукормицета имели разную протяженность. Одно из них проходило по всей средней части среза, а два других были приурочены к его периферии. Скопления гиф мукормицета находились в плотном контакте с тонкими гифами грибного «тела» околоносовой пазухи, но с ними не «смешивались».

**Вывод.** Наличие многочисленных зрелых конидий мукомрицета в исследуемом материале свидетельствует о «давности» инфекционного процесса, перехода его в хроническую форму и возможности формирования вторичных очагов вспышки вегетативного роста грибов. Этому может способствовать и отсутствие клеток иммунной системы вокруг грибного «тела» и в полости пазухи анализируемого случая.

## **МОРФОГЕНЕЗ КОНИДИОГЕННОГО АППАРАТА *ASPERGILLUS NIGER* ПО ДАННЫМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ**

**Степанова А.А., Васильева Н.В., Чилина Г.А.**

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина,  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Изучение особенностей ультраструктурной организации биологии развития патогенных грибов имеет важное значение для видовой идентификации, создания базы данных по морфологическим особенностям их биоразнообразия, а также решения ряда спорных вопросов таксономии.

**Цель настоящего исследования:** изучить в условиях культуры с помощью сканирующего микроскопа особенности морфогенеза конидиогенного аппарата (КА) *A. niger*.

**Материалы и методы.** Кусочки зрелой колонии (через 10 и 15 дней после посева на среду Сабуро) штамма (РКПГФ-1249) *Aspergillus niger* Tiegh. фиксировали в 3% растворе глутарового альдегида, обезвоживали в серии (30<sup>о</sup>→70<sup>о</sup>) спиртов, высушивали при критической точке, напыляли золотом и изучали в сканирующем микроскопе JSM 35.

**Результаты.** Формирование КА начинается с закладки и последующего апикального роста конидиеносца, поверхность которого в период роста скульптурирована, имеет вид невысоких извилистых складок. Апекс растущего конидиеносца гладкий, остро-конечный или полусферический. По завершении роста конидиеносца его апекс претерпевает изодиаметрический рост, что приводит к формированию гладкой сферической головки. Вскоре на поверхности головки в шахматном порядке наблюдается закладка стеригм (Ст) первого ряда. Локальный рост клеточной стенки головки приводит к образованию плотно расположенных зачатков Ст первого ряда, апикаль-

ный рост которых происходит синхронно. После завершения роста Ст первого ряда в их апексе происходит формирование Ст второго ряда, для которых характерен асинхронный апикальный рост. Между латеральными стенками Ст часто выявляются обильные скопления слизи.

Закладка конидий и их формирование в апексе Ст второго ряда происходят асинхронно. Зачатки конидий вначале гладкие, локализуются на хорошо выраженном и довольно протяженном воротничке, позже на их поверхности формируются элементы скульптуры в виде сильно извилистых гребневидных выростов. Зрелые (1,7–2,0×2,3–2,5) конидии, покинувшие КА, имеют слегка приплюснутую с обоих полюсов форму.

**Выводы.** Закладка и рост Ст первого ряда происходит симметрично, тогда как второго ряда — асимметрично, что характерно и для формирующихся конидий, элементы поверхностной скульптуры которых важны для идентификации изученного вида.

## МЕТАБОЛОМИКА СТЕРОИДОВ ПО ДАННЫМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

Шафигуллина З.Р.<sup>2</sup>, Великанова Л.И.<sup>1</sup>, Ворохобина Н.В.<sup>2</sup>,  
Малеваная Е.В.<sup>1</sup>, Кривохижина Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательская лаборатория хроматографии,

<sup>2</sup>Кафедра эндокринологии им. академика В.Г. Баранова,

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

**Цель исследования:** изучить стероидные профили мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) у больных с новообразованиями коры надпочечников (НКН) и различным злокачественным потенциалом (ЗП) для выявления ранних признаков малигнизации опухоли.

**Материалы и методы.** Обследовано 75 больных с НКН без ЗП по шкале L.M. Weiss: 25 — с синдромом Кушинга (СК) и 50 — с адренокортикальной аденомой (АКА) без автономной продукции кортизола. ЗП 1-3 балла по шкале Weiss L.M. был у 14 пациентов с АКА (АКА+ЗП) и у 7 больных СК (СК+ЗП). Адренокортикальный рак

(АКР) диагностирован у 34 пациентов. Методом ГХ-МС исследовали СПМ на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS — QP2010 ULTRA в ресурсном центре «Методы анализа состава веществ» СПб ГУ. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Сравнение результатов осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Чувствительность и специфичность полученных биомаркеров АКР были рассчитаны методом ROC кривых по программе MedCalc.

**Результаты.** У больных с АКА+ЗП установлено увеличение экскреции андрогенов (Et, dA2-17β, DHEA, 16β- DHEA, 11-ОН-Et, dA3, 16-охо-dA2), прогестинов (17-ОН-P, P2, P3, dP2, dP3-3α, 16dP2-3α) и THS с мочой в сравнении с пациентами с АКА без ЗП ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что ЭМ P3, 16dP, 21dP, 16dP2-3β у пациентов с АКА + ЗП не отличались от соответствующих показателей больных АКР. У больных СК+ ЗП ЭМ THS ( $p = 0,02$ ), 11-охо-P2 ( $p = 0,03$ ) и 11-охо-P3 ( $p = 0,02$ ) была увеличена в сравнении с пациентами СК без ЗП. У пациентов с злокачественной кортикостеромой (ЗК) ЭМ An ( $p = 0,01$ ), Et ( $p = 0,01$ ), DHEA ( $p = 0,01$ ), P3 ( $p = 0,004$ ), dP2 ( $p = 0,006$ ) и dP3 ( $p = 0,006$ ) была увеличена в сравнении с больными СК+ЗП, а ЭМ THS ( $p = 0,06$ ), андрогенов (dA2-17β, 16β-ОН-DHEA, 11-охо-Et, 11-ОН-An, 11-ОН-Et) и прогестинов (P, 17P, P2, 11-охо-P2, 11-охо-P3, 16dP2) не отличались у пациентов с ЗК и СК+ЗП ( $p > 0,05$ ). ЭМ THS  $> 650$  мкг/24 ч, P2  $> 1400$  мкг/24 ч, 17P  $> 400$  мкг/24 ч, 11-охо-P2  $> 600$  мкг/24 ч и 16dP2  $> 450$  мкг/24 ч могут быть ранними признаками злокачественности у больных СК. У больных с АКР, АКА+ЗП и СК+ЗП были детектированы неклассические 5-ene-прегнены: 16dP, 21dP, 11dP3, dP3-3β, 16dP2-3β, которые не были выявлены у больных с НКН без ЗП. У пациентов с АКА+ЗП чувствительность и специфичность основных биомаркеров АКР (DHEA, dA2-17β, 16-охо-dA2, Et, 16dP2-3α) были больше 80%, а чувствительность P2, P3 and dP3 — более 90%. Чувствительность и специфичность THS более 90% были получены как у пациентов с АСА+ЗП, так и у больных СК+ЗП.

**Закключение.** Полученные результаты указывают, что наличие неклассических 5-ene-прегненов, увеличение экскреции с мочой THS, метаболитов прегнанолона, прегненолона и 17-гидроксипрегненолона, а также андрогенов у больных с новообразованиями коры надпочечников и злокачественным потенциалом 1-3 балла по шкале L.M. Weiss могут быть ранними признаками малигнизации и укрепляют гипотезу о возможной трансформации АКА в АКР.

**Сокращения:** An — андростерон, Et — этиохоланолон, dA2-17 $\beta$  — андростендиол-17 $\beta$ , DHEA — дегидроэпиандростерон, dA3 — андростен триол, P — прегнанолон, P2 — прегнандиол, P3 — прегнантриол, dP2 — прегнандиол, dP3 — прегнентриол, THS — тетрагидро-11-дезоксикортизол, 16dP — 16-ОН-прегненолон

## **ПОЛИМОРФИЗМ RS776746 В ГЕНЕ CYP3A5 И ЕГО РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИСОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ**

**Шумков В.А., Загородникова К.А., Мурзина А.А.**  
Центральная научно-исследовательская лаборатория,  
Санкт-Петербург

**Актуальность.** Бисопролол — селективный бета-1-адреноблокатор, имеющий важное значение для профилактики внезапной смерти у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Для терапевтического эффекта важно достижение эффективной дозы препарата. Бисопролол метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP3A5. CYP3A5 характеризуется генетическим полиморфизмом, при этом в европейской популяции наиболее распространены аллельные варианты: \*1, \*3. Исследований, посвященных изучению их роли в прогнозировании эффективности бисопролола, на настоящий момент нет.

**Цель работы:** изучить роль генетического полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 в индивидуальной ?????.

**Материалы и методы.** В исследование включали пациентов с ОКС. Пациентам проводили молекулярно-генетическое тестирование. Выделение ДНК проводили комплектами производства НПФ «ДНК-технология». Выявление полиморфных вариантов CYP3A5\*1, CYP3A5\*3 в локусе rs776746 гена CYP3A5 проводили методом ПЦР.

**Результаты.** В исследование включили 102 пациента. Частота аллелей CYP3A5 составила: 0,073 для CYP3A5\*1, 0,926 для CYP3A5\*3, что соответствует его распространенности в европейской популяции. Распределение генотипов соответствовало закону Харди—Вайнберга ( $p > 0,5$ ). К моменту проведения СМЭКГ у носителей аллеля \*1 и у пациентов с генотипом \*3\*3 достигались одинаковые значения средней и максимальной ЧСС — 68 и 114 соответственно, что гово-

рит о равной степени эффективности бета-блокаторов. Однако для достижения этого эффекта пациентам двух групп потребовались разные дозы бисопролола. Так, у носителей варианта аллеля СУР3А5\*1 доза бисопролола была достоверно выше — 5,62 мг, а у носителей варианта СУР3А5\*3\*3 — 4,51 мг ( $p < 0,05$  Mann—Whitney); при анализе дозы в мг/кг различия оказались более выраженными — 0,15 и 0,07 соответственно ( $p < 0,01$ ).

**Вывод.** Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что носители минорного аллеля \*1 в гене СУР3А5 нуждаются в более высоких дозах бисопролола для достижения клинического эффекта, что делает генетический полиморфизм полезным фактором для выбора оптимального исходного режима дозирования бисопролола.

**6-я ОТЧЕТНАЯ СЕССИЯ НАУЧНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ  
СЗГМУ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ: ДОСТИ-  
ЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**

**1 марта 2018 г.**

Секретариат 6-я отчетной сессии научных подразделений СЗГМУ им. И.И. Мечникова «Фундаментальные исследования в современной медицине: достижения и перспективы» — Е.Б. Авалуева; М.В. Кондрашова; Н.А. Мациевский

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ  
6-Й ОТЧЕТНОЙ СЕССИИ НАУЧНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ  
СЗГМУ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА**

**«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ  
МЕДИЦИНЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**

Подписано в печать 27.02.2018 г.  
Формат бумаги 60×84/16. Уч.-изд. л. 1,7. Усл. печ. л. 2,33  
Тираж 70 экз. Заказ № 000

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41