

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова»

ВЕСТНИК РГМУ

ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА

Журнал «Вестник РГМУ» входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК
Министерства образования Российской Федерации для публикации научных работ,
выполненных соискателями ученой степени кандидата и доктора наук

Материалы
VIII Международной (XVII Всероссийской)
Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых
Москва, 21 марта 2013 г.

И.о. главного редактора:

А.Г.Камкин

Редакционный совет:

Е.И.Гусев, И.И.Затевахин, Ю.Ф.Исаков, Ю.М.Лопухин, В.С.Савельев, Г.М.Савельева,
Ю.К.Скрипкин, В.И.Стародубов, Г.И.Сторожаков, А.И.Федин

Редакционная коллегия:

А.П.Эттингер (зам. главного редактора), Г.П.Арутюнов, И.В.Бабенкова (ответственный
секретарь), Ю.В.Балякин, М.Р.Богомилский, Л.В.Ганковская, С.П.Даренков,
Ю.Э.Доброхотова, Л.И.Ильенко, О.А.Кисляк, Н.А.Константинова, В.И.Лапочкин,
В.И.Лучшев, А.В.Матюшкин, С.Д.Михайлова, Ю.Г.Мухина, А.Г.Пашинян, С.Б.Петерсон,
Н.В.Полунина, Б.А.Поляев, Г.В.Порядин, Н.Г.Потешкина, С.В.Свиридов, А.В.Скороглядов,
Н.Н.Снежкова, Е.В.Старых, В.А.Стаханов, В.М.Тиктинский-Шкловский, И.З.Шишков

Специальный выпуск № 1

2013

Москва

GENETIC MARKERS OF PRE-ECLAMPSIA

E.N. Kaganovich, I.S. Dobrodomova, V.S. Orlova
Scientific Advisor – DMedSci, Prof. M.I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Introduction. Pre-eclampsia (PE) is a multifactorial complication of pregnancy. It occurs in 6–10% of pregnant women. In the pathogenesis of PE plays a key role spasm of blood vessels, which leads to an increase in systemic blood pressure and a decrease in renal blood flow. In spasm of peripheral vessels there is a decrease placental blood flow, which leads to placental insufficiency. It has been proved that the development of PE has a genetic predisposition. According to recent data, the genetic component that affects the development of PE can be up to 50% of all the risk factors. PE gene network includes various metabolic genes responsible for the immune status of the encoding coagulation factors and platelet receptors involved in homocysteine, metabolism that determine the physiology of the vascular wall, cell-cell interactions, and others. Feature of many variants of the genes that they can for a long time does not manifest itself. Pathological symptoms occur only under adverse conditions or pregnancy. Of genetics, molecular biology allow today with brand new items to assess the causes of pregnancy complications. The goal of the investigation was studying the relationship of genetic markers I-TAC (rs 4512021) and -308 G/A TNF α with the development of PE. **Materials and methods.** The analysis of observations 492 247 patients with PE and 245 female population controls. Calculation of phenotypic and gene frequencies by standard methods. Statistical data processing was performed using the software package «Statistica 6.0». In order to assess compliance with the observed distribution expected from Hardy–Weinberg equilibrium, we used the criterion χ^2 . To compare allele and genotype frequencies between different groups using the criterion χ^2 with Yates' correction for continuity. The calculation is performed in 2x2 contingency tables. Results. Analysis of the distribution of genotypes studied polymorphic gene markers showed that for all the considered genetic polymorphisms in the population sample and for most markers in a group of patients with PE empirical distribution of genotypes corresponds to the theoretically expected in Hardy–Weinberg equilibrium ($p > 0,05$). Conclusion. The level of allelic diversity on the studied loci ranged from $H_0 = 0.19$ (for the locus -308 G/A TNF α) to $H_0 = 0.52$ (for locus A/G I-TAC (rs4512021)) in a community sample and from $H_0 = 0.21$ (-308 G/A TNF α) to $H_0 = 0,50$ (+36 A/G TNFR1) among patients with PE. Comparative analysis of the distribution of allele and genotype frequencies of polymorphic markers of gene -308 G/A TNF α and I-TAC (rs 4512021) in groups of pregnant and non-pregnant women statistically significant differences were found. (H_0 - observed heterozygosity; HE - expected heterozygosity).

ИММУНОГЕННОСТЬ МНОГОСЛОЙНЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК

К.С. Голохваст, В.В. Чайка, Г.В. Рева, М.И. Кусайкин,
А.М. Захаренко, Н.Н. Киселев, А.М. Паничев
Научные руководители – к.х.н., проф. В.Л. Кузнецов, д.ф.-м.н.,
проф. А.Н. Гульков
Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Введение. Различные наноматериалы и нанотехнологии все сильнее входят в жизнь людей и обладают большим количеством биологических свойств. В данной работе приводятся интересные результаты об иммуногенных свойствах многослойных углеродных нанотрубок. Целью данного исследования было изучение особенностей реакции структур слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта мышей линии СВА при пероральном введении многослойных углеродных нанотрубок. **Материалы и методы.** Изучен материал различных отделов желудочно-кишечного тракта и почки 60 мышей линии СВА (виварий ТИБОХ ДВО РАН) после перорального введения нанотрубок в течение 1, 2, 3, 4, 5 и 6 дней. Многослойные углеродные нанотрубки (SC3-2-FCC 3-E3p) диаметром 18–20 нм и удельной поверхностью (СБЭТ)=130 м²/г были получены в Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН. Введение нанотрубок проводили путем их подмешивания к пище из расчета 500 мг/кг массы, предварительно обработав их в течение 1 мин в ультразвуковом дезинтеграторе Bandelin Sonopulse 3400. Анализ материала проводился на микроскопах Zeiss Axio

Observer A1 и Olympus Bx51. **Результаты.** В течение эксперимента наблюдается миграция нанотрубок через мукозальный барьер, эпителий и его базальную мембрану. Нанотрубки в 1-е сутки эксперимента идентифицируются на уровне мукозального барьера слизистой оболочки стенки пищевода, кардиальном, фундальном и антральном отделах желудка. На 2-е и 3-и сутки в стенке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника наночастицы преодолевают мукозальный, эпителиальный барьеры, где они становятся идентифицируемыми с помощью световой микроскопии. Вторым этапом прохождения нанотрубок через эпителиальный барьер является непосредственно цитоплазма эпителия. Сначала нанотрубки занимают пограничное положение в апикальной части эпителия, затем они достигают базальной мембраны эпителия, где выстраиваются в одну линию параллельно базальной мембране. Идентификация тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки микроворсин тонкого кишечника может являться результатом реакции на пероральное введение нанотрубок. Учитывая функциональные особенности тучных клеток, можно сделать вывод об их значении в привлечении макрофагов через выработку соответствующих цитокинов, а также индукции посредством секреции регуляторов местного гомеостаза изменения просвета сосудов микроциркуляторного русла для выведения наночастиц через систему воротной вены в печень для дезинтоксикации. Отмечена генерализованная реакция иммунной системы организма мыши на пероральное введение нанотрубок, реализующаяся за счет гипертрофии лимфоидных структур в собственной пластинке слизистой оболочки ЖКТ, фолликулов в капсуле и паренхиме почки, а также гипертрофией мальпигиевых телец белой пульпы селезенки. Гипертрофия лимфоидной ткани в стенке желудочно-кишечного тракта и в селезенке, по нашему мнению, является реализацией индукции иммунного ответа эпителиоцитами, не только как неспецифическая реакция на повышение секреторной активности железистой эпителия, но и развитие индуцированной миграции лимфоцитов на антигенпредставляющие взаимодействия эпителиоцитов с эффекторными иммунными клетками. **Выводы.** В целом можно отметить, что многослойные углеродные нанотрубки не оказывают выраженного токсического действия на организм мышей линии СВА при кратковременном эксперименте. Вместе с тем стоит отметить некоторую иммуногенность наноматериала и увеличение миграционной активности клеток, проявляющейся в лимфоидной инфильтрации.

IMMUNOGENICITY OF MULTI-WALLED CARBON NANOTUBES

K.S. Golohvast, V.V. Chayka, G.V. Reva, M.I. Kusaykin,
A.M. Zakharenko, N.N. Kiselev, A.M. Panichev
Scientific Advisors – CandChemSci, Prof. V.L. Kuznetsov,
DPhysMathSci, Prof. A.N. Gulkov
Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Introduction. Various nanomaterials and nanotechnology are increasingly part of the lives of people and have a large number of biological properties. In this paper we present the interesting results of the immunogenic properties of multiwalled carbon nanotubes. The purpose of this study was to investigate the reactions of the structure of the mucosa of the gastrointestinal tract in CBA mice at oral multi-walled carbon nanotubes. **Materials and methods.** Study the different parts of the gastrointestinal tract and kidneys 60 CBA mice (vivarium PIBOC FEB RAS) after oral administration of the nanotubes in the first, 2, 3, 4, 5 and 6 days. Multi-walled carbon nanotubes (SC3-2 3-FCC-E3p) diameter of 18–20 nm and specific surface area (SBET)=130 м²/g were obtained at the Boreskov Institute of Catalysis SB RAS. Introduction of nanotubes was carried out by mixing them for food at the rate of 500 mg/kg, after treating them for a minute in an ultrasonic disintegrator Bandelin Sonopulse 3400. Analysis of the material held on the microscope Zeiss Axio Observer A1 and Olympus Bx51. **Results.** During the experiment, there is migration of nanotubes through mucosal barrier, the epithelium and its basement membrane. Nanotubes on the first day of the experiment are identified at the level of mucosal barrier wall of the esophagus, cardiac, fundal and antral. On the second and third days in the wall of the mucosa of the duodenum, small intestine and colon nanoparticles overcome mucosal, epithe-

lial barrier, where they are identifiable by light microscopy. The second stage of the passage of the nanotubes through the epithelial barrier is directly cytoplasm of the epithelium. First nanotubes occupy border position in the apical part of the epithelium, and then they reach the basement membrane of the epithelium, which are arranged in a line parallel to the basal membrane. When administered orally, the reaction of nanotubes and permeability of the epithelium of the mucous membrane of the intestine is most pronounced compared to epithelial cells of the mucous membrane of the stomach, duodenum, small intestine and colon. In the absence of receptor recognition of nanotubes due to the presence of certain chemical properties, as part of a short-term experiment, there is only contamination of nanoparticles in epithelial cells. In this case, we have noted as a defensive reaction of the mucous membrane increased secretory activity of the glandular epithelium. Identification of mast cells in the lamina propria of the mucous membrane of the small intestine microvilli may result from reactions to oral administration of the nanotubes. Given the functional characteristics of mast cells, it is possible to conclude that their role in attracting macrophages in the development of appropriate and cytokine induction by secreting local regulators of homeostasis changes microvascular clearance to remove the nanoparticles through the portal vein to the liver for detoxification. Experiencing generalized response of the immune system of the body click on the oral administration of the nanotubes, which is realized by the hypertrophy of lymphoid structures in the lamina propria mucosa of the gastrointestinal tract, the follicles in the capsule and the renal parenchyma and hypertrophy malpighian cells splenic white pulp. Hypertrophy of lymphoid tissue in the wall of the gastrointestinal tract and spleen in our opinion, is the implementation of an immune response epithelial cells, not only as a non-specific response to increased secretory activity of the glandular epithelium, but the development of induced migration of lymphocytes to antigen interaction of epithelial cells with effector immune cells. Conclusion. In general, it can be noted that the multi-walled carbon nanotubes do not have a pronounced toxic effect on the body CBA mice with short-term experiment. Despite this, it is worth noting some of the nanomaterial immunogenicity and increased migratory activity of the cells, which is manifested in the lymphoid infiltration.

АНАЛИЗ РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЕЙСТВИЯ ВНЕШНЕСРЕДОВЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

С.С. Сиротина, Т.И. Якунченко

Научный руководитель – д.м.н., проф. М.И. Чурносков
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, Белгород, Россия

Введение. Актуальной проблемой современной медицины является изучение механизмов развития хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), в развитии которого играют генетические и внешнесредовые факторы. Цель работы – оценка роли генетических факторов в возникновении ХЛЛ в зависимости от действия внешнесредовых этиологических факторов ХЛЛ. Материалы и методы. Всем больным ХЛЛ (204 пациента) и контрольной группе (305 человек) проводилось типирование девяти генов интерлейкинов (-511С/Т IL-1В, -889С/Т IL-1, -590С/Т IL-4, -703С/Т IL-5, -174G/С IL-6, -251А/Т IL-8, Т113М IL-9, -592С/А IL-10, VNTR IL-1Ra) с помощью методов real-time ПЦР. Результаты. В исследуемой нами группе больных ХЛЛ у 92 пациентов (45,09%) было установлено действие различных внешнесредовых факторов, обусловивших развитие ХЛЛ, тогда как у 112 индивидуумов (54,91%) не выявлено действие каких-либо внешнесредовых факторов при возникновении ХЛЛ. Среди внешнесредовых факторов, имеющих важное этиологическое значение для ХЛЛ, отмечалось лучевое и химическое воздействие – у 23,91%, инсоляция и вакцинация – у 46,73%, злокачественные новообразования – у 13,04%, инфекция – у 16,32%. Отличительными особенностями пациентов с установленным этиологическим воздействием внешнесредовых факторов являются наибольшая концентрация маркера -889ТТ IL-1А (11,00%) по сравнению с контрольной группой (3,63%, $\chi^2=6,12$, $p=0,01$, $pcor=0,03$, $OR=3,27$ 95% CI 1,23–8,65), а индивидуумы без выраженных этиологических внешнесредовых факторов характеризуются

максимальными частотами аллеля -590Т IL-4 (30,43%) и генотипа -590ТТ IL-4 (13,92%) в сравнении с контрольной группой (18,24%, $\chi^2=13,99$, $p=0,001$, $OR=1,96$, 95% CI 1,36–2,81 и 2,61%, $\chi^2=17,88$, $p=0,01$, $pcor=0,03$, $OR=6,04$, 95% CI 2,34–15,94 соответственно). Выводы. Таким образом, при действии неблагоприятных внешнесредовых факторов генотип -889ТТ IL-1А служит фактором риска формирования ХЛЛ ($OR=3,27$), при отсутствии выраженных неблагоприятных воздействий маркерами предрасположенности к развитию ХЛЛ служат -590Т IL-4 ($OR=1,96$) и -590ТТ IL-4 ($OR=6,04$).

ANALYSIS OF THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE OCCURRENCE OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA DEPENDING ON THE ACTION BY ENVIRONMENTAL ETIOLOGICAL FACTOR

S.S. Sirotnina, T.I. Yakunchenko

Scientific Advisor – DMedSci, Prof. M.I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Introduction. Actual problem of modern medicine is the study of the mechanisms of chronic lymphocytic leukemia (CLL), which is played in the development of genetic and environmental factors. The aim of the work was to evaluate the role of genetic factors in the occurrence of CLL depending on the action by environmental etiologies CLL. Materials and methods. All patients with CLL (204 patients) and control group (305 people) was carried typing nine genes interleukin (-511C/T IL-1B, -889C/T IL-1, -590C/T IL-4, -703C/T IL-5, -174G/C IL-6, -251A/T IL-8, T113M IL-9, -592C/A IL-10, VNTR IL-1Ra) by the methods of real-time PCR. Results. In the studied group of patients with CLL in 92 patients (45.09%) found the effect of various environmental factors, led to the development of CLL, whereas in 112 individuals (54.91%) did not reveal any effect of environmental factors in the occurrence of CLL. Among the environmental factors that are important etiological significance for CLL noted, radiation and chemical exposure – at 23.91%, insolation and vaccination – at 46.73%, cancer – at 13.04%, the infection – at 16.32%. Distinctive features of the patients with a causative influence of environmental factors are the largest concentration of marker -889TT IL-1A (11.00%) compared with the control group (3.63%, $\chi^2=6.12$, $p=0.01$, $pcor=0.03$, $OR=3.27$ 95% CI 1.23–8.65), and individuals without obvious causative environmental factors are characterized by the maximum frequency of -590T IL-4 (30.43%), and -590TT IL-4 (13.92%) compared to the control group (18.24%, $\chi^2=13.99$, $p=0.001$, $OR=1.96$, 95% CI 1.36–2.81 and 2.61%, $\chi^2=17.88$, $p=0.01$, $pcor=0.03$, $OR=6.04$, 95% CI 2.34–15.94 respectively). Conclusion. Thus, under the influence of adverse environmental factors -889TT genotype IL-1A is a risk factor for the formation of CLL ($OR=3.27$), and susceptibility to the development of CLL in the absence of marked adverse effects are markers -590T IL-4 ($OR=1.96$) and 590TT-IL-4 ($OR=6.04$).

АНАЛИЗ РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ХЕМОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Н.А. Рудых, Е.В. Некипелова, И.А. Юшина, К.И. Прошчаев

Научный руководитель – д.м.н., проф. М.И. Чурносков
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, Белгород, Россия

Введение. Хронический гломерулонефрит (ХГН) – это хроническое иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся поражением клубочкового аппарата почек, канальцев и интерстиция, в результате чего развиваются склероз почек и почечная недостаточность. Существенный прогресс клеточной и молекулярной биологии, благодаря интенсивному развитию иммунологии, сделан в изучении и понимании патогенеза гломерулонефрита (ГН) лишь на протяжении последних трех десятилетий. Целью работы был анализ роли генетических вариантов хемокинов в формировании хронического гломерулонефрита. Материалы и методы. Изучено распределение полиморфных маркеров генов хемокинов +1931А/Т MIP1B, A/G I-TAC (rs4512021), -403A/G RANTES, C/G MCP1 (rs2857657), -801G/A SDF1 среди 238 больных ХГН и 462 индивидуумов контрольной группы с помощью методов real-time ПЦР. Результаты. Максимальное разнообразие по локусам, оцененное на основании величины фактической гетеро-