МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ
И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМЕНИ Е.Д. ГОЛЬДБЕРГА
(НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга)**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
СИСТЕМЫ КРОВИ**

*Материалы Всероссийской научной конференции
«Патофизиология и фармакология системы крови», посвященной 35-летию
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга*

В сборнике представлены материалы Всероссийской научной конференции «Патофизиология и фармакология системы крови», посвященной 35-летию Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга (10-11 октября 2019 г., г. Томск, Россия). Освещены различные аспекты регуляции гемопоеза, гемостаза, гемореологии, существующие и разрабатываемые подходы фармакотерапии нарушений в системе крови и другие актуальные вопросы фундаментальной и прикладной гематологии.

Для гематологов, патофизиологов, фармакологов и других специалистов.

Под редакцией доктора медицинских наук, профессора РАН Г.Н. Зюзькова

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

*Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Федорова Е.
Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотников М.Б.*

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины
имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Россия, e-mail: oal67@yandex.ru

Эссенциальная артериальная гипертензия – крайне неоднородное состояние с многофакторной этиологией. Один из важных патологических процессов, влияющих как на системную гемодинамику, так и на микроциркуляцию при артериальной гипертензии, связан с изменением реологических свойств крови.

Целью исследования являлось установление последовательности формирования феноменов при артериальной гипертензии: подъем артериального давления и нарушения реологических свойств крови на модели артериальной гипертензии.

Эксперименты проведены на нормотензивных крысах линии Wistar-Kyoto (WKY) и спонтанно гипертензивных крысах линии SHR. Мониторинг артериального давления (АД) у крыс проводили с помощью системы NIBP200A. Агрегацию и деформируемость эритроцитов исследовали на анализаторе «Rheoscan-And 300». Количество эритроцитов, гематокрит и средний объем эритроцита определяли на автоматическом гематологическом анализаторе «Mythic vet 18».

У крыс линии SHR в возрасте 5 недель АД достоверно не отличалось от значений у нормотензивных крыс WKY того же возраста. На 6-й неделе у крыс линии SHR наблюдалось закономерное увеличение АД. В период с 6-й по 8-ю неделю АД у крыс линии SHR по сравнению с АД у крыс линии WKY оставалось стабильно повышенным. Начиная с 9-й недели жизни у крыс SHR наблюдалось дальнейшее плавное повышение АД к 12-й неделе жизни. На 20-й неделе жизни крыс SHR АД достоверно не отличалось от величин у 12-недельных животных.

На 5-й неделе жизни агрегация эритроцитов у крыс линии SHR была достоверно выше, чем у крыс WKY. С 6-й по 11-ю недели жизни изменение агрегационной активности эритроцитов имели разнонаправленный характер. Однако, к концу 12-й недели у крыс линии SHR было вновь отмечено увеличение агрегационной активности эритроцитов по сравнению с крысами линии WKY. Индекс деформируемости эритроцитов в диапазоне напряжений сдвига 7–20 Па у животных линии SHR в течение всего периода наблюдения значимо не отличался от значений крыс линии WKY.

У крыс линии SHR наблюдалось достоверное увеличение количества эритроцитов, гематокрита, а также снижение среднего объема эритроцита по сравнению с данными показателями у крыс линии WKY.

Таким образом, сдвиг гемореологических параметров у крыс SHR происходит в период, предшествующий росту АД, и сохраняется все последующее время.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда, проект №14-25-00017.

РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭТОПОЗИДА У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Боровская Т.Г., Чурин А.А., Вычужанина А.В., Гольдберг В.Е.

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

В настоящее время существенно возросло количество женщин находящихся в полной длительной ремиссии после перенесенной химиотерапии и решившихся на беременность (Lawrenz B, et al Onkologie. 2012). Вместе с тем, в условиях дополнительной нагрузки, которой является беременность, гематотоксическое действие противоопухолевых препаратов может оказаться более выраженным и привести к опасным последствиям, как для матери, так и для плода.

Целью данной работы явилось изучение системы крови у беременных крыс в отдаленные сроки после введения противоопухолевого препарата этопозид.

Эксперименты проведены на 30 крысах-самках популяции Вистар (возраст 3 мес, массой 250 г). Этопозид (вепезид, «Тева», Израиль) вводили крысам-самкам опытной группы (n=15) однократно внутривенно в МПД (30 мг/кг). Через 1, 3 и 6 мес после введения препарата крыс-самок опытной и контрольной групп скрещивали с интактными самцами. Беременность подтверждалась при вскрытии животных. Сроки исследования – до беременности у крыс контрольных (контроль 1) и опытных групп (опыт 1) и на 20-й день беременности (контроль 2, опыт 2). На автоматическом гематологическом анализаторе АВАСУС (Diatron, Австрия) оценивали концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит; для эритроцитов – их средний объем и степень анизоцитоза; для тромбоцитов – их содержание; для лейкоцитов – общее количество и лейкограмму. Ретикулоциты подсчитывали в мазках крови при суправитальной окраске бриллиантовым

крезильным синим (Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2005). При статистической обработке полученных результатов использовали критерии Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни.

В результате проведенных исследований установлено, что у небеременных крыс-самок, получавших этопозид, (опыт 1) большинство изученных показателей не отличалось от соответствующих контрольных значений (контроль 1). В условиях беременности введение этопозида вызывало развитие регенераторной анемии. Судя по характеру изменений в периферической крови (снижение содержания количества эритроцитов, уровня гемоглобина и величины гематокритного числа) и костном мозге (гиперплазия эритроидного ростка кроветворения), а также учитывая механизм действия этопозида на эритрон, анемия носила гемолитический характер. Таким образом, у беременных крыс в отдаленные сроки после введения этопозида выявляются признаки гемолитической анемии.

СТИМУЛЯТОРЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ В ТРУДАХ ТОМСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ

Венгеровский А.И.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, Томск, Россия, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

Для улучшения кроветворения применяют средства заместительной терапии: при железодефицитной анемии наиболее эффективны неионные комплексы железа [III] гидроксида полимальтозата, при макроцитарной анемии лечебное действие оказывают цианокобаламин и фолиевая кислота. Прямыми стимуляторами кроветворения являются также препараты эритропоэтина и факторов роста миелоидных клеток. Согласно исследованиям академика РАМН Е.Д. Гольдберга и его сотрудников значительное влияние на кроветворение оказывают вещества, изменяющие микроокружение кроветворных клеток в костном мозге.

Цель настоящей работы – представить обзор исследований ученых кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета и НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, посвященных стимуляторам кроветворения природного происхождения.

В 1940-е годы в медицинскую практику вошел впервые изученный академиком АМН СССР Н.В. Вершининым экстракт, полученный из корней сибирского растения шлемник байкальский. Его активные вещества флавоноидные гликозиды байкалин и вогонин

оказывают седативное действие на кору больших полушарий, нормализуют частоту сердечных сокращений при тахикардии, уменьшают артериальное давление. Экстракт шлемника восстанавливает функциональную активность кроветворных клеток-предшественников эритропоэза и грануломоноцитопоэза при угнетении кроветворения, вызванном противоопухолевыми цитостатиками у животных с моделями злокачественных опухолей. Под влиянием экстракта шлемника повышается продукция эритропоэтина и миелоидных колониестимулирующих факторов. Гемостимулирующее действие экстракта подтверждено в клинике у больных со злокачественными опухолями, подвергнутых полихимиотерапии. Гепатопротекторы эплир и экстракт солянки холмовой, исследованные школой профессора А.С. Саратикова, препятствуют нарушениям в клетках периферической крови при экспериментальной интоксикации тетрахлорметаном и аллиловым спиртом. Гепатопротекторы увеличивают количество липопротеинов в эритроцитах, активность пероксидазы в нейтрофилах. Эплир тормозит развитие ретикулоцитарного криза и тромбоцитопении, в костном мозге улучшает продукцию гранулоцитов, препятствует гиперплазии тимуса и селезенки.

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРЯЖЕННЫХ С ГИПОКСИЕЙ

Винс М.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.А., Буланова А.А.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Томск, Россия, e-mail: Chumakova_S@mail.ru

Клетки моноцитарно-макрофагальной системы индуцируют воспаление как при инфекционной, так и неинфекционной патологии (Hussell T. et al., Nat Rev Immunol., 2014; Ginhoux F. et al., Immunity, 2016).

Цель работы: оценить роль цитокинов в механизмах дифференцировки моноцитов при заболеваниях, сопряженных с гипоксией различного генеза.

Материалы и методы. Обследовано 65 пациентов: 35 больных ишемической болезнью сердца (ИБС); 15 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); 15 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ТЛ) до противотуберкулезной терапии. Контрольная группа – 15 относительно здоровых доноров. В цельной гепаринизированной венозной крови обследованных лиц определяли относительное количество $CD14^{++}CD16^{-}$, $CD14^{++}CD16^{+}$, $CD14^{+}CD16^{+}$ моноцитов методом проточной

цитофлуориметрии (с использованием моноклональных антител CD14-FITC и CD16-PE («BDBiosciens», США)). В плазме крови иммуноферментным методом определяли концентрацию фактора некроза опухоли (TNF)- α и моноцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) («RayBio Human M-CSF ELISA Kit» («RayBiotech», США)). Результаты сравнительного анализа считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и выводы. В группе больных ХОБЛ отмечалось увеличение числа CD14⁺⁺CD16⁻ (80,56 [77,60; 83,55]%, $p=0,013$) и дефицит CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺⁺ моноцитов (10,38 [9,36; 11,26]%, $p=0,042$; 6,03 [5,24; 6,77]%, $p=0,011$), а при ТЛ и ИБС – увеличение количества CD14⁺⁺CD16⁺ (26,24 [22,38; 42,88]%, $p=0,004$ и 25,27 [15,78; 31,39]%, $p=0,038$) и нормальное содержание CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺CD16⁺ клеток в сравнении со здоровыми (67,75 [64,34; 70,65]%; 14,36 [12,06; 14,98]%; 10,07 [9,34; 13,84]%).

В крови у больных с ТЛ и ХОБЛ выявлялась нормальная концентрация M-CSF (4,85 [3,60; 7,76] пг/мл) в отличие от больных ИБС с дефицитом M-CSF (0,40 [0,12; 2,37] пг/мл, $p < 0,01$). При этом выраженный профицит TNF- α определялся только у больных ТЛ (6,70 [6,10; 8,43] пг/мл, $p < 0,001$); при ИБС и ХОБЛ он был умеренным (1,16 [0,90; 2,37] пг/мл, $p < 0,05$; 2,75 [0,98; 4,30] пг/мл, $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с нормой (0,64 [0,00; 0,83] пг/мл).

Таким образом, влияние антигенных стимулов на организм сопровождается увеличением доли CD14⁺⁺CD16⁺ моноцитов, что при ИБС ассоциировано с дефицитом M-CSF, а при ТЛ – с избытком TNF- α . Факторы неантигенной природы стимулируют созревание CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов при нормальной концентрации M-CSF и умеренной гиперсекреции TNF- α .

Исследование поддержано грантами РФФИ, проект №18-015-00160, и Президента РФ, проект НШ-2690.2018.7.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА ПАНАГЕН

Гамалей С.Г.¹, Шими́на Г.Г.¹, Даниленко Е.Д.¹, Богачев С.С.²

¹Институт медицинской биотехнологии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора,
г. Бердск Новосибирской области, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

e-mail: gamaley_sg@vector.nsc.ru

Среди побочных эффектов противоопухолевой терапии одним из наиболее серьезных является депрессия кроветворения, от выраженности которой зависит возможность продолжения химиотерапевтического воздействия и, как следствие, его эффективность. Способность препаратов экзогенных нуклеиновых кислот, как гомо-, так и гетерологичных, усиливать гемопоэз установлена на разных моделях миелосупрессии (Бычков М.Б. и др. Клинические исследования, 1997; Огнерубов Н.А. Медицина экстремальных ситуаций, 2012).

Целью данного исследования являлось изучение гемостимулирующей активности препарата Панаген, представляющего собой фрагментированный нуклеопротеидный комплекс, выделенный из плаценты человека, в таблетированной форме.

В экспериментах использовали препарат Панаген с содержанием фрагментированной ДНК 3,3 мг/мл. Исследование гемостимулирующих свойств препарата проводили на модели цитостатической миелосупрессии, которую вызывали введением мышам линии СВА циклофосфана (ЦФ, 200 мг/кг, внутривенно). Поскольку таблетки имеют кислотоустойчивую оболочку, препарат вводили в виде экстракта внутривенно за сутки до введения ЦФ, в день введения и последующие 4 дня 1 раз в день в дозах 2,5 и 5 мг/кг. Гемостимулирующую активность оценивали по показателям периферической крови (общее количество лейкоцитов, эритроцитов, ретикулоцитов, лейкограмма) и костного мозга (общее количество миелокариоцитов, миелограмма) на 6 сутки после окончания введения препарата.

Исследование показало, что введение Панагена в дозе 5 мг/кг приводило к повышению числа лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов крови (на 83 и 262%, соответственно). Препарат вызывал увеличение общего числа кариоцитов (на 40%), а также содержания миелобластов (на 200%) и зрелых нейтрофилов (на 61% по отношению к уровню контроля). Аналогичные, но менее выраженные изменения наблюдались при введении экстракта Панагена в дозе 2,5 мг/кг. Общая клеточность костного мозга возрастала, по отношению к контрольному уровню, на 32%, число миелобластов повышалось на 33%, зрелых нейтрофилов - на 51%. Таким образом, показано, что в условиях цитостатической миелосупрессии препарат Панаген проявлял выраженные гемостимулирующие свойства.

СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ГЕМОПОЭЗА НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВ ЧЕЛОВЕКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Даниленко Е.Д., Лебедев Л.Р., Левагина Г.М.

Институт медицинской биотехнологии ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Бердск, Россия, e-mail: danilenko_ed@vector.nsc.ru

Химиотерапевтические средства разной структуры и активности позволяют достичь ингибирования роста злокачественных новообразований и ограничить метастатическое поражение внутренних органов. Однако известно, что эти лекарственные препараты обладают выраженными побочными эффектами, наиболее характерным из которых является угнетение кроветворения. В связи с этим, поиск веществ, отличающихся высокой гемостимулирующей активностью при отсутствии либо незначительной токсичности, является чрезвычайно актуальным. Среди гемостимуляторов разной структуры, источника происхождения и механизма действия особое место принадлежит колониестимулирующим факторам. *Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)* - гемопэтический фактор роста, обеспечивающий пролиферацию, дифференцировку и терминальное созревание миелоидных предшественников нейтрофильных гранулоцитов. В ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» совместно с НИИФиРМ ТНЦ СО РАМН разработан препарат Нейтростим, действующим началом которого является рекомбинантный Г-КСФ человека. В ходе доклинических исследований была продемонстрирована высокая гемостимулирующая активность препарата в отношении, преимущественно, грануломоноцитопоза. Аналогичные данные были получены в ходе ограниченных клинических исследований Нейтростима. В настоящее время препарат зарегистрирован в РФ. *Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)* стимулирует пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток с образованием колоний нейтрофильных, эозинофильных лейкоцитов и макрофагов. Проблемы с продуктивностью штаммов-продуцентов рекомбинантного белка, сложностью выделения и очистки до сих пор ограничивают возможность его клинического применения. В ИМБТ разработана технология получения рекомбинантного ГМ-КСФ, позволяющая выделять белок высокой степени чистоты и гомогенности, обладающий выраженной гемостимулирующей активностью. Современные направления исследований связаны с масштабированием технологии получения КСФ, разработкой новых лекарственных форм для непарентерального применения, адресной доставки. Таким образом, использование современных технологий получения аналогов природных белков позволяет значительно расширить спектр эффективных гемостимулирующих средств и как следствие, возможность коррекции миелосупрессий разной этиологии, прежде всего, при терапии онкологических заболеваний.

ВЛИЯНИЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО Г-КСФ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

*Дубская Т.Ю., Федорова Е.П., Сандрикина Л.А., Ветошкина Т.В., Фомина Т.И.,
Мадонов П.Г., Чурин А.А.*

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

Для восстановления ткани печени крыс, поврежденной в результате токсического действия антибластомных препаратов (цисплатина, фарморубицина, вепезида и митотакса) использовали препарат иммобилизованного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (имГ-КСФ), для которого показано наличие гепатопротекторных свойств. Препаратом сравнения служил препарат негликозилированного Г-КСФ человека - нейпоген. В исследовании были изучены показатели системы крови после цитостатического воздействия и после применения препаратов-корректоров.

Целью исследования было снижение токсического действия цитостатиков различных групп на печень и систему крови крыс с помощью лекарственных средств на основе рекомбинантных форм гемопоэтических ростовых факторов.

Препараты цисплатина (Израиль), фарморубицина (Италия), паклитаксела (Индия) и этопозида (Израиль) вводили в максимально переносимой дозе, изучали их влияние на морфологическое и функциональное состояние печени крыс, а также на показатели периферической крови и костного мозга. Для коррекции выявленных нарушений применен Г-КСФ, полученный путем конъюгации молекул негликозилированного цитокина с полиэтиленгликолем молекулярной массы 1500 Да с помощью электронно-лучевого синтеза (ООО «СФМ», г. Новосибирск, Россия), и нейпоген (Швейцария). Нейпоген и имГ-КСФ вводили подкожно на второй день после введения цитостатиков курсом 5 дней в дозе 100 мкг/кг.

В периферической крови наблюдалось снижение количества лейкоцитов и эритроцитов, в костном мозге отмечалось снижение общей клеточности, характерное для терапии противоопухолевыми препаратами. Гепатотоксические эффекты были наиболее выражены на 5-10-е сутки после введения цитостатиков. В печени крыс наблюдались моноцеллюлярные некрозы, а также жировая дистрофия гепатоцитов и формирование клеточных воспалительных инфильтратов. Отмечено также уменьшение количества

двухъядерных гепатоцитов, нарушение регенераторных процессов. Биохимические исследования показали повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, особенно выраженные на 5-15-е сутки опыта, нарастание цитолитических процессов в печени.

Под действием корректоров происходило снижение повреждающего действия антибластомных препаратов на морфологическое состояние печени крыс и ускорение процессов регенерации органа, снижение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы до контрольного уровня.

В периферической крови крыс экспериментальных групп после введения Г-КСФ наблюдалось увеличение числа лейкоцитов, за счет зрелых нейтрофилов и лимфоцитов, повышение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в сравнении с данными животных, получавших только противоопухолевые препараты. Процессы восстановления клеточности костного мозга так же происходили быстрее в группах животных, получавших корректоры на фоне действия цитостатиков. В ряде случаев, им-ГКСФ действовал эффективнее, чем нейпоген.

Таким образом, использование препаратов Г-КСФ позволило улучшить показатели периферической крови, стимулировать восстановление клеточности костного мозга экспериментальных животных и снизить токсическое действие противоопухолевых препаратов на печень крыс, ускорить в ткани печени процессы восстановления структурных и функциональных показателей.

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И МИШЕНИ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Дыгай А.М., Скурихин Е.Г.

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

Цель настоящей работы - изучить гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) на моделях заболеваний лёгких и поджелудочной железы, нарушений репродуктивной системы. Оценить эффективность фармакологической регуляции ГСК различными по механизму действия препаратами в целях ускорения процессов регенерации.

Материал и методы. Моделировали сахарный диабет 1 типа, фиброз лёгкого, эмфизему лёгких, метаболические нарушения, ишемию семенников. Материалом для

исследования выступали лёгкие, поджелудочная железа, костный мозг, кровь, семенники. Использовали гистологические и иммуногистохимические методы исследования, культуральные методы оценки функциональной активности клеток, биохимические методы, иммуноферментный анализ, цитометрическую оценку поверхностных и внутриклеточных рецепторов. Изучены воспаление и фенотипически разные популяции ГСК. Проводилась сравнительная оценка эффективности действия препаратов рекомбинантных цитокинов, нейротропных препаратов, соединений, изменяющих внеклеточный матрикс, растительных лекарственных средств, фармакологически активных молекул на носителях и др. молекул на ГСК и воспаление.

Результаты. Выявлено участие ГСК в воспалении при патологии лёгких, поджелудочной железы и репродуктивной системы. Показана принципиальная возможность коррекции воспаления различными по механизму действия препаратами. Противовоспалительная активность препаратов связана с уменьшением дифференцировки, мобилизации или миграции ГСК.

Выводы. ГСК предлагаются в качестве диагностических маркеров воспаления. Фармакологическая регуляция ГСК выступает альтернативным подходом снижения воспаления и ускорения процессов регенерации при дегенеративных заболеваниях.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИТЕРАПИИ РЕЗЕРПИНОМ И ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫМ ПЕПТИДОМ-1 НА РЕГЕНЕРАЦИЮ БЕТА-КЛЕТОК

*Ермакова Н.Н., Хмелевская Е.С., Пахомова А.Г., Крупин В.А., Пан Э.С., Сандрикина Л.А.,
Першина О.В.*

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

Диабет 1 типа представляет собой сложное метаболическое нарушение, возникающее в результате гипергликемии, вызванной, в основном, недостаточностью инсулина и потерей инсулин-продуцирующих бета-клеток поджелудочной железы (Yang SN, Berggren PO Am J Physiol Endocrinol Metab 2005). Наиболее физиологичным и перспективным подходом лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа может стать восстановление популяции панкреатических бета-клеток.

Цель настоящей работы - исследование влияния политерапии (резерпином и глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1)) на мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом.

Методы: экспериментальный диабет индуцировали у мышей-самцов C57BL/6 курсовым введением стрептозотоцина. Резерпин (0,1 мг/кг) и ГПП-1 (2,0 мг/кг) вводили внутривнутрибрюшинно раздельно и совместно последовательно.

Результаты и заключение. На фоне политерапии (резерпин и ГПП-1) наблюдалось снижение уровня глюкозы в крови у мышей с диабетом, улучшались гистологические показатели поджелудочной железы. Под влиянием резерпина уменьшалась секреция ИЛ-1 и повышался уровень инсулина и ГПП-1 в сыворотке крови мышей с диабетом. Политерапия увеличивала уровни инсулина и ГПП-1 в сыворотке более эффективно, чем монотерапия одним резерпином.

Эксперименты показали, что резерпин препятствовал развитию воспаления при стрептозотоцин-индуцированном диабете, снижая мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток костного мозга в кровотока, и ингибируя их миграцию в поджелудочную железу мышей.

Моделирование сахарного диабета 1 типа приводило к уменьшению количества панкреатических Pdx1+ бета-клеток. Монотерапия резерпином приводила к росту количества бета-клеток Pdx1+ у мышей с диабетом, но недостаточному по сравнению интактными животными. На фоне проведения политерапии происходило более значительное увеличение количества Pdx1+ бета-клеток поджелудочной железы, мы наблюдали улучшение регенерации бета-клеток поджелудочной железы.

Выводы. Политерапия резерпином и ГПП-1 может представлять собой новый подход к регенерации поджелудочной железы (включая Pdx1+-клетки) при диабете. Последовательное введение препаратов способствует опосредованному резерпином уменьшению воспаления и стимуляции дифференцировки предшественников бета-клеток под влиянием ГПП-1. Важно отметить, что эффективность регенерации бета-клеток поджелудочной железы при политерапии была значительно выше, чем при монотерапии одним резерпином.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕМОСТИМУЛЯТОРОВ С ПОВЫШЕННОЙ ТРОПНОСТЬЮ К КОСТНОМУ МОЗГУ

Есина Т.И., Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Кочнева Г.В., Даниленко Е.Д.

ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Россия,

Актуальность поиска новых средств и способов лечения нейтропении различной этиологии, особенно в отношении угнетения кроветворных функций костного мозга в следствии химио- и радиотерапии онкобольных, чрезвычайно высока.

Цель настоящей работы – исследование методов синтеза конъюгатов рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) человека, как эффективного регулятора миелопоэза, с алендроновой кислотой (ALN), одним из представителей класса бифосфонатов, способных накапливаться в костной ткани.

При проведении реакции конъюгирования через карбоксильную группу белка с использованием сшивающего агента 1-этил-3-[3-диметиламинопропил] карбодиимида (EDC) синтез проводили фиксацией компонентов на твердой фазе – гидроксиапатите (HAP). Были исследованы два варианта последовательности нанесения компонентов на сорбент: первый вариант – белок, EDC, ALN (конъюгат №1), второй – ALN, EDC, белок (конъюгат №2). Молекулярная масса синтезированных конъюгатов соответствовала массе исходного белка ($15,4 \pm 0,3$ кДа). В образцах конъюгата №1 присутствует белковая фракция в районе 32 кДа, соответствующая димеру GM-CSF, что снижало гомогенность (86,5 %) в сравнении с конъюгатом №2 (98,1 %). При конъюгировании через аминокгруппу белка с использованием активированного декстрана (реакция Малапрада) синтез проводили в растворе. Конъюгат №3 представляет собой «облако» с кажущейся молекулярной массой в районе 15,5-250 кДа.

Анализ пролиферативной активности цитокин-зависимых клеток эритролейкоза человека TF-1 подтвердил сохранность биологических свойств GM-CSF в составе конъюгатов всех типов (активность GM-CSF - 0,28 нг/мл, конъюгата №1 - 0,38 нг/мл, №2 - 0,28 нг/мл, №3 - 0,24 нг/мл).

В ходе изучения процесса связывания конъюгатов с моделью костной ткани было подтверждено более высокое средство конъюгатов №1 и №2 к костной ткани.

В результате работы показано, что конъюгаты GM-CSF с ALN, полученные твердофазным синтезом (№1 и №2), характеризуются более высокими показателями пролиферативной активности и накопления в костной ткани, и перспективны для разработки гемостимуляторов с повышенной тропностью к костному мозгу.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-315-00236\18.

ТЕОРИЯ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Жданов В.В.

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

В Томском медицинском институте, затем – в НИИ фармакологии на протяжении многих лет большой группой исследователей под руководством Е.Д. Гольдберга и А.М. Дыгая выполнялись работы, посвященные изучению механизмов регуляции кроветворения в норме и при патологии. На различных моделях патологических процессов было показано, что в условиях сбалансированного гемопоза нейроэндокринные субстанции не оказывают прямого влияния на пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток, система работает во многом автономно, и основную роль в ее регуляции играют локальные механизмы. При экстремальных же состояниях ведущее значение в поддержании гемопоза на повышенном уровне принадлежит дистантным контролирующим структурам. При этом существование общих неспецифических моментов (миграция Т-лимфоцитов в костный мозг, активация гемопозиндуцирующего микроокружения и кроветворных прекурсоров), характерных для реакции стресс, при супрессирующих гемопоз экстремальных воздействиях, позволило говорить о наличии единых нейроэндокринных механизмов физиологической и репаративной регенерации кроветворной ткани.

На основании интегрального анализа результатов проведенных экспериментов и данных литературы была сформулирована оригинальная теория регуляции кроветворения. Эта теория раскрывает механизмы функционирования единой сложноорганизованной системы регуляции гемопоза, включающей взаимосвязанные дистантные и локальные контролирующие структуры. Развитию теории служат недавние дополнения, касающиеся участия различных путей внутриклеточной сигнальной трансдукции в выработке гемопозических ростовых факторов клетками микроокружения в норме и при патологии. Созданная теория регуляции кроветворения указывает на возможные пути разработки патогенетически обоснованных методов коррекции патологии системы крови, основанных на принципе подражания естественным регуляторным системам макроорганизма.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ И ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ ПОИСКА АНТИТРОМБОГЕННЫХ СРЕДСТВ

*Кучерявенко А.Ф.¹, Спасов А.А.^{1,2}, Сиротенко В.С.¹, Гайдукова К.А.¹, Халиуллин Ф.А.³,
Анисимова В.А.⁴, Морковник А.С.⁴*

¹Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ, г. Волгоград,
Россия;

²Волгоградский Медицинский Научный Центр, г. Волгоград, Россия;

³ Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ, г. Уфа Россия;

⁴ Южный Федеральный Университет, НИИ Физической и органической химии, г. Ростов на
Дону, Россия;

e-mail: aidakucheryavenko@yandex.ru

Главной стратегией для предотвращения тромботических состояний является снижение тромбогенного потенциала крови, а именно ингибирование агрегации тромбоцитов. Поэтому поиск, изучение и создание новых средств, блокирующих несколько путей активации тромбоцитарного звена гемостаза является важной задачей в решении проблемы предотвращения тромботических состояний.

Цель настоящей работы – выявление основных научных подходов к поиску и комплексному изучению новых антитромботических препаратов с учетом различных молекулярных мишеней.

При планировании синтеза и поиска антитромбогенных средств целесообразно проводить компьютерный прогноз и осуществлять мишень-ориентированный поиск соединений *in vitro* и *in vivo*. Так в результате мишень-ориентированного поиска ингибиторов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов тромбоцитов методом проточной цитометрии найдено высокоактивное соединение Ф-168 (3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона гидрохлорид), синтезированное в БГМУ МЗ РФ (г. Уфа, Россия). Данное соединение по антитромботической активности на моделях артериальных тромбозов, индуцированных хлоридом железа, электрическим током, смесью адреналина с коллагеном, на модели Global Thrombosis Test (по Горогу), а также модели венозного тромбоза превосходит ингибиторы Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов эптифибатид и тирофибан. В настоящее время завершен полный цикл доклинических исследований его лекарственной формы для инфузий «Ангипур», предназначенной для лечения острого коронарного синдрома и разработанный препарат допущен к I фазе клинических испытаний. Завершаются доклинические исследования производного бензимидазола соединения РУ-891 (гидробромид 9-(3,4-дигидроксифенацил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола), синтезированного в ФГАОУ ВО ЮФУ, которое одновременно блокирует две мишени активации тромбоцитарного звена гемостаза – P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов и синтез тромбоксана A₂ и по влиянию на тромбогенный потенциал крови превосходит ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел.

Выводы: при синтезе и поиске антитромбогенных препаратов принципиальным является использование комплексного подхода, включая методы «in silico» и подтверждение этих данных in vitro и in vivo.

Работа выполнена в рамках исполнения государственного контракта № 14.N08.11.0160 от 02.06.2017 г.

РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ЧЕЛОВЕКА С УЛУЧШЕННЫМИ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИМИ СВОЙСТВАМИ

*Левагина Г.М., Есина Т.И., Шимица Г.Г., Цыпенкова Е.С., Гамалей С.Г., Усова С.В.,
Даниленко Е.Д.*

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Роспотребнадзора, г. Бердск Новосибирской области, Россия,
e-mail: levagina_gm@vector.nsc.ru

В настоящее время препараты на основе рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (рчГКСФ) выпускаются в виде растворов для внутривенного и внутримышечного введения. Однако эти способы введения имеют недостатки. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что белок рчГКСФ в виде раствора имеет склонность адсорбироваться на стенках ампулы (флакона) или шприца. Известно, что рчГКСФ является лабильным белком и чрезвычайно восприимчивым к окружающим факторам, например температуре, воздействию кислорода и ультрафиолетовых лучей, под влиянием которых препарат претерпевает физические и химические изменения (полимеризация и окисление), что снижает его терапевтическую активность. Поэтому существует необходимость разработки стабильного фармацевтического препарата, который полностью защищен от потери активности действующего начала. Альтернативным способом введения является пероральный путь, который позволяет избежать различных побочных эффектов, связанных с инъекциями, достаточно простой для приема амбулаторно.

В ходе проведенного исследования было показано, что выбранные условия лиофилизации не приводили к изменению физико-химических и биологических показателей лиофильно высушенных экспериментальных образцов препарата рчГКСФ. В исследованиях in vivo и in vitro подтверждено его прямое стимулирующее влияние на продукцию как нейтрофилов, так и других клеток крови.

Проведенная работа по подбору состава новых лекарственных препаратов рчГКСФ для перорального применения, полученных методом внешнего гелеобразования с внутренним инкапсулированием белка и последовательного смешивания компонентов при ламинарном режиме перемешивания, показала, что выбранные вспомогательные вещества обеспечивали стабильность белкового компонента и его специфическую активность в условиях, моделирующих среду желудка и тонкого кишечника. Присутствие лактозы и ацетилцистеина в препарате рчГКСФ обеспечивало повышение числа сегментоядерных нейтрофилов до 765%, по сравнению с контрольным уровнем. Приведенные данные свидетельствуют о перспективности разработки нового эффективного гемостимулятора на основе гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для перорального применения.

НЕПЛАЗМИНОВЫЙ ФИБРИНОЛИЗ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Байкалов Г.И.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, Новосибирск, Россия

Цель: представить новую технологию фармакологического тромболизиса. В основе современных технологий фармакологического тромболизиса изначально заложено фибринолитическое действие плазмина. Подавляющее большинство лекарственных препаратов для тромболитической терапии представляет собой, так называемые, активаторы плазминогена. Эти лекарственные препараты не оказывают никакого влияния на тромб. Их функция сводится к превращению плазминогена (неактивного фермента) в его активную форму – плазмин. Воздействие активаторов сводится к единственной цели – сайтспецифичному гидролизу плазминогена в положении Arg561-Val562, изменению конфигурации молекулы и формированию активного ферментного центра (содержит триаду аминокислотных остатков Ser741, His603 и Asp646). Образованный из плазминогена плазмин специфически расщепляет в фибрине пептидные связи, образованные карбоксильными группами L-лизина и L-аргинина. Способность к сайтспецифичному гидролизу (L-лизин - L-аргинин) превращает плазмин в достаточно агрессивный фермент. Кроме фибрина плазмин разрушает и другие белки плазмы, и что особенно значимо - разрушает фибриноген, факторы свёртывания крови V, VIII, X. Именно это обстоятельство и вызывает класс-специфические осложнения терапии активаторами плазминогена в виде геморрагических осложнений. С позиции клинической эффективности тромболитическая терапия активаторами плазминогена

ограничена не только геморрагическими осложнениями, но и одноразовым режимом применения. Плазмин инактивируется не только специфическими белками ингибиторами, но и продуктами деградации фибрина, имеющие концевые лизиновые группировки, которые производят сильное конкурентное ингибирование плазмينا по принципу отрицательной обратной связи. С определённой долей допущения, введение активаторов плазминогена можно расценивать, как одноразовое тромболитическое воздействие. Повторное введение активаторов плазминогена даже при сохранившемся тромбозе не найдёт фармакологической мишени, поскольку фактическое содержание плазминогена на тромбе минимальное, достаточной концентрации плазмينا не будет. Применение системных активаторов плазминогена неизбежно приводит к истощению плазминогена плазмы и к геморрагическим осложнениям.

Собственные результаты: разработана альтернативная фармакологическая технология лечения тромбоза – неплазминовый фибринолиз. В её основе лежит применение фибринолитических ферментов, способных напрямую, без участия системы плазминоген-плазмин, растворять тромботические массы. Разработка этой технологии активно ведётся последние 15 лет. В качестве фибринолитического/тромболитического агента применяется протеолитический фермент – субтилизин. Отличительной чертой субтилизина является его неспецифичный гидролиз денатурированных или полимеризованных белков, утративших свою нативную структуру. Субтилизин не гидролизует фибриноген, но активно растворяет полимеризованный фибрин. На основе субтилизина созданы тромболитические препараты для инъекционного и энтерального применения. В доклинических и клинических исследованиях показано их тромболитическое действие на «свежие» и «старые» тромбы. Препараты имеют государственную регистрацию в РФ.

C-JUN N-TERMINAL KINASE (JNK) РЕГЕНЕРАТОРНО-КОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ – ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ТАРГЕТНЫХ ГЕМОСТИМУЛЯТОРОВ

*Мирошниченко Л.А., Полякова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Жданов В.В.,
Зюзьков Г.Н.*

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

Разработка гемостимуляторов в рамках реализации «Стратегии фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках» представляет собой один из наиболее перспективных подходов создания принципиально новых высокоэффективных средств для коррекции миелосупрессивных состояний. Данное направление предполагает использование в качестве мишеней воздействия отдельных сигнальных молекул, участвующих в функционировании гемопоэтических прогениторных клеток и элементов гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ). Несомненный интерес в данном случае представляет JNK-опосредованный сигналинг.

Цель работы – выявить роль JNK в регуляции функций регенераторно-компетентных клеток системы крови и возможность коррекции цитостатической миелосупрессии с помощью ингибитора JNK.

Материалы и методы: Эксперименты проводили на мышах линии C57Bl/6. Изучали прямое влияние ингибитора JNK («IQ-1S», Montana State University, USA) на выход колоние- (КОЕ) и кластерообразующих (КЛОЕ) единиц гранулоцитопоза (ГМ), эритропоза (Э) до и после внесения в культуру миелокариоцитов 5-фторурацила (5-ФУ). При моделировании миелосупрессии (вызываемой введением 5-ФУ в МПД) исследовали гемостимулирующие и гемопротекторные свойства ингибитора JNK.

Результаты: В условиях *in vitro* выявлено возрастание выхода КОЕ-ГМ и КОЕ-Э в культуре клеток костного мозга при воздействии на них ингибитора JNK до и после внесения в среду 5-ФУ. Профилактическое и терапевтическое введение ингибитора JNK *in vivo* при моделировании цитостатической миелосупрессии приводило к ускорению восстановления показателей костномозгового гранулоцито- и эритропоза. Механизмами развития выявленных феноменов являлось увеличение содержания и функциональной активности КОЕ-ГМ и КОЕ-Э на фоне повышения продукции гемопоэтинов стромальными клетками ГИМ при обоих режимах введения ингибитора.

Выводы: JNK играет важную роль в реализации ростового потенциала гемопоэтических клеток-предшественников и функционировании стромальных элементов ГИМ в условиях цитостатического воздействия. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных гемостимулирующих и гемопротекторных эффектах ингибитора JNK и указывают на перспективу использования данной сигнальной молекулы в качестве принципиально новой мишени для таргетных гемостимуляторов.

СЕКРЕЦИЯ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ ЭОЗИНОФИЛАМИ КРОВИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Полетика В.С., Романова Е.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В.

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

Рак желудка и толстого кишечника может сопровождаться тканевой эозинофилией (Cho H. et al., Pathol. Transl. Med., 2016). Одним из механизмов участия эозинофильных гранулоцитов в опухолевом процессе является секреция ими фактора роста эндотелия сосудов (VEGF - vascular-endothelial growth factor) и трансформирующего фактора роста бета (TGF - transforming growth factor β) (Puxeddu I. et al., Int. J. Biochem. Cell Biol., 2016).

Цель настоящей работы – изучение секреции ростовых факторов (VEGF и TGF β 1) эозинофилами крови *in vitro* при раке желудка и раке толстого кишечника с эозинофильной инфильтрацией опухоли.

В исследование вошли больные раком желудка (n=52) и раком толстого кишечника (n=50). Пациенты разделены на подгруппы в зависимости от наличия тканевой эозинофилии. Группу контроля составили 36 здоровых доноров. Материалом исследования служили супернатанты культуры эозинофильных гранулоцитов. Выделение эозинофилов проводили методом иммуномагнитной сепарации (Eosinophil isolation kit, Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Для индукции цитокин-секреторной активности клеток добавляли рекомбинантный (r) интерлейкин (IL) 5 (Biosource, Бельгия). Концентрации TGF β 1 и VEGF в супернатантах культуральных суспензий эозинофилов измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа (RayBio, США).

При раке желудка и раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией уровень базальной секреции TGF β 1 эозинофилами крови *in vitro* превышал соответствующий показатель у здоровых доноров и больных без эозинофилии. При добавлении в культуру клеток r-IL-5 увеличение секреции TGF β 1 эозинофилами крови регистрировалось только при раке желудка с эозинофилией. Повышение уровней базальной и r-IL-5-индуцированной секреции VEGF наблюдалось у больных раком желудка с тканевой эозинофилией. У всех больных вне зависимости от локализации опухоли и наличия ее эозинофильной инфильтрации r-IL-5-индуцированная продукция эозинофилами TGF β 1 и VEGF *in vitro* соответствовала их базальному уровню.

При раке желудка и раке толстого кишечника эозинофилы характеризуются высокой активностью базальной секреции факторов роста TGF β 1 и VEGF (при раке желудка).

Отсутствие цитокин-секреторного ответа эозинофилов крови на γ -IL-5-стимуляцию *in vitro* указывает на истощении функционального резерва и снижение реактивности клеток при исследованных заболеваниях.

Работа поддержана грантом Президента РФ для молодых докторов наук МД-2788.2019.7.

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ РЕКОМБИНАНТНЫМ Г-КСФ

Полякова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Попова Н.О.

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, e-mail: tasha93@mail.ru

Целью работы явилось изучение миелотоксичности режимов химиотерапии у больных раком молочной железы (РМЖ) и вскрытие механизмов, лежащих в основе различий их гематологических эффектов, а также оценка эффективности коррекции изменений препаратом гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

В исследование включены результаты изучения системы крови 140 больных РМЖ III-IV стадии, 63 человека получали полихимиотерапию по схеме САФ (доксорубин, 5-фторурацил, циклофосфамид) и 77 человек по схеме АТ (доксорубин, доцетаксел). При этом части больных из каждой группы в перерывах между курсами химиотерапии назначался препарат Г-КСФ (филграстим).

В работе использованы стандартные гематологические, функциональные и культуральные методы изучения состояния и механизмов регуляции системы крови.

Показано, что в условиях назначения комбинации АТ эритроидный и гранулоцитарный ростки гемопоэза сохраняют широкие возможности компенсации повреждений, вызванных цитостатиками. Важнейшее значение при этом имеет ускорение созревания гемопоэтических предшественников. Высокий уровень пролиферативной активности прекурсоров обусловлен увеличением продукции гемопоэзстимулирующих активностей элементами микроокружения. В то же время на фоне химиотерапии по схеме САФ в системе крови отсутствовали полноценные механизмы гемопоэтической репарации, что связано, с наличием в схеме препарата из группы антиметаболитов и алкилирующего

агента, обладающих токсическим действием в отношении клеток гемопоэзиндуцирующего микроокружения.

Стимуляция гранулоцитопоеза под действием препарата Г-КСФ выражена в большей степени при лечении больных РМЖ с использованием схемы АТ по сравнению с САФ. Обнаруженная разница проявляется на всех уровнях организации миелоидного ростка кроветворения (от центральных до периферических отделов). И обусловлена она в первую очередь различным влиянием цитостатических препаратов, входящих в схемы САФ и АТ, на структуры, контролирующие гемопоэз, в особенности на клетки гемопоэзиндуцирующего микроокружения.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ РЯБИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*SORBUS AUCUPARIA L.*) В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Рыбалкина О.Ю.¹, Федорова Е.П.¹, Чайковский А.В.¹, Исайкина Н.В.²

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Несмотря на высокую противоопухолевую активность, цитостатики обладают рядом побочных действий, среди которых отдельное место занимает угнетение эритроидного ростка кроветворения. Одним из возможных вариантов снижения анемического синдрома, индуцированного цитостатиками, является применение препаратов на основе природных соединений. Перспективными в этом плане могут быть антоцианосодержащие растения из рода *Sorbus*, в частности, рябина обыкновенная (*S. aucuparia L.*).

Цель настоящей работы - изучить влияние экстракта плодов рябины обыкновенной (*S. aucuparia L.*) на развитие доксорубицин-индуцированного анемического синдрома.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на мышах линии С57BL/6. Моделью угнетения эритроидного ростка кроветворения явилась цитостатическая миелосупрессия, вызванная введением интактным животным однократно внутрибрюшинно доксорубицина в дозе 6 мг/кг. Растительный экстракт вводили мышам внутривентрикулярно в дозе 5 мл/кг

ежедневно в течение 14 сут, начиная через 24 часа после инъекции доксорубицина. Показатели периферической крови (общее количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, ретикулоциты), костного мозга (общее количество миелокариоцитов, миелограммы) и клональной активности определяли на 0, 3, 5, 7, 10, 12 и 15 сут после введения цитостатика стандартными гематологическими методами. Статистическая обработка результатов производилась с использованием непараметрических методов Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты. Однократное введение доксорубицина приводило к угнетению эритроидного роста кроветворения. Так, начиная с 3 сут после инъекции цитостатика, наблюдалось снижение числа эритроцитов, ретикулоцитов, уровней гематокрита и гемоглобина в периферической крови мышей. Аналогичная картина выявлена при оценке показателей костного мозга. Курсовое применение экстракта плодов рябины обыкновенной оказало стимулирующий эффект на процесс эритропоэза. На 3 сут количество ретикулоцитов у мышей, получавших экстракт после введения доксорубицина, оказалось выше в 1,3 раза, на 5 сут – в 1,9 раза относительно показателя в группе монокимиотерапии. Уровень гемоглобина и гематокрита в периферической крови животных оставался выше на все сроки эксперимента. В костном мозге выявлено увеличение содержания эритроидных клеток у получавших экстракт мышей, на 3, 5, 12 сут. Анализ колониеобразующей способности костного мозга после применения экстракта на фоне цитостатика показал увеличение выхода КОЕ-Э - на 3 и 15 сут; КлОЕ-Э – на 7 и 12 сут.

Таким образом, курсовое использование экстракта плодов рябины обыкновенной совместно с доксорубицином препятствует развитию анемического синдрома за счет стимуляции клеток эритроидного роста кроветворения в костном мозге животных.

ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПОЛИСАХАРИДОВ *TUSSILAGO FARFARA* L. В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Григорьева В.А.

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.

Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, e-mail: Safonova_7@gmail.com

Гематологическая токсичность, возникающая на фоне химиотерапии, является одним из основных отягощающих факторов для сохранения нормальной жизнедеятельности и продолжения дальнейшего лечения онкологических больных. Появление на фармацевтическом рынке и применение в онкологической практике новых, недорогостоящих

препаратов без нежелательных побочных эффектов, способных снизить токсическое действие химиотерапии на систему крови, является важной и актуальной задачей современной медицины.

Цель работы: Изучить возможность снижения гематологической токсичности химиотерапии экспериментальных опухолей с помощью полисахаридов *Tussilago farfara L.*

Материалы и методы: Эксперименты проведены на мышах–самках линии С57BL/6 с раком легкого–67 и карциномой легких Льюис. В работе использованы комбинации цитостатиков: цисплатин (2,5 мг/кг) + этопозид (5 мг/кг); цисплатин (2,5 мг/кг) + паклитаксел (12 мг/кг); цисплатин (2,5 мг/кг) + иринотекан (10 мг/кг), а также нейпоген (125 мкг/кг) и рекормон (10 Ед/мышь) в качестве референс - препаратов. Полисахариды вводили в дозе 20 мг/кг внутривенно курсом. Применяли стандартные гематологические методы, методы экспериментальной онкологии, метод «ДНК-комет». Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, критерия Стьюдента и углового преобразования Фишера.

Результаты: Показатели костного мозга и периферической крови мышей с перевиваемыми опухолями, получавших полисахариды на фоне полихимиотерапии были значимо выше таковых, у животных леченных только цитостатиками. Гематокорригирующее действие полисахаридов оказалось сравнимо с таковым у известных гемостимуляторов нейпогена и рекормона. % ДНК - повреждений и % апоптотических ДНК-комет на препаратах костного мозга животных, получавших полисахариды, были достоверно ниже этих показателей у мышей, леченных только цитостатиками. При добавлении полисахаридов в схемы полихимиотерапии отмечено, что масса опухоли, частота метастазирования, количество и площадь метастазов были достоверно ниже таковых у мышей, получавших цитостатики изолированно.

Выводы: Применение полисахаридов *Tussilago farfara L.* на фоне химиотерапии приводит к снижению миелосупрессии в отношении эритроидного и гранулоцитарного ростков кроветворения, уменьшению ДНК-повреждений в костном мозге и повышению противоопухолевого и антиметастатического действия цитостатиков.

СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ. ПРИНЦИПЫ И МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Сенников С.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия, e-mail:

sennikov_sv@mail.ru

Система цитокинов, представляет собой универсальную, полиморфную, регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональной активности клеточных элементов в кроветворной, иммунной и в других гомеостатических системах организма. В основе универсальности лежит способность всех клеток организма продуцировать цитокины и экспрессировать их рецепторы. Способность медиаторов связываться только с определёнными рецепторами обеспечивает специфичность взаимодействий. Биологические эффекты многих медиаторов перекрываются, что обеспечивает стабильность и взаимозаменяемость отдельных элементов системы, а широкий спектр биологического действия каждого медиатора их плейотропность. Для цитокиновой системы характерна структурно-временная организация, благодаря которой происходит развертывание различных клеточных реакций (пролиферация, дифференцировка, специфическая функциональная активность и т.д.). Альтернативный сплайсинг генов цитокинов и их рецепторов участвует в различной активности генов цитокинов в разных тканях, их участие в гистогенезе тканей и других процессах. Наличие нескольких рецепторов к каждому медиатору, альтернативный сплайсинг различных цепей рецептора и разный уровень экспрессии рецепторов на клетке может качественно менять передачу внутриклеточного сигналинга. Аллельный полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов обуславливает межиндивидуальные различия в экспрессии, а также разный уровень экспрессии в разных популяциях клеток. В последние 10 лет установлено, что ко всем цитокинам существуют в организме аутоантитела, которые могут как нейтрализовать медиаторы, так и пролонгировать их биологические эффекты. Наряду с растворимыми рецепторами и различными блокаторами в плазме крови они защищают организм от системных реакций на цитокины при выходе их в периферическую кровь. Таким образом, система цитокинов представляет собой универсальный «язык общения» клеток в организме. При любом патологическом процессе задействована система цитокинов. Кроме того, цитокины и их рецепторы рассматриваются как эффективные мишени при лечении различных патологических состояний в организме, что нашло отражение в цитокиновой и антицитокиновой стратегии лечения многих заболеваний, а в последние годы система цитокинов рассматривается как мишень для изменения активности всей иммунной системы при патологических состояниях, например аутоиммунных или онкологических заболеваниях, с целью заставить иммунную систему саму справиться с патологическим процессом.

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АМЛОДИПИНА У КРЫС ЛИНИИ SHR

Сидехменова А.В., Алиев О.И., Анищенко А.М., Шаманаев А.Ю., Плотников М.Б.

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия, e-mail: sidehmenova@yandex.ru

Нарушение реологических свойств крови играют важную роль в развитии микроциркуляторных нарушений при артериальной гипертензии [Ajmani R.S. Clin Hemorheol Microcirc 1997]. Влияние лекарственных препаратов снижающих артериальное давление на реологические параметры недостаточно изучено [Linde T. et al J Hum Hypertens 1996; Stoltz J.F. et al. Clin Hemorheol Microcirc 1999].

Эксперименты выполнены на 20 крысах линии SHR со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats). АД измеряли у бодрствующих животных неинвазивным методом на хвосте. Кровь стабилизировали 2% К₂ЭДТА в соотношении 20 мкл антикоагулянта на 1 мл крови. Вязкость цельной крови и плазмы измеряли на ротационном вискозиметре (LV DV-II+ Pro, CP40, "Brookfield Engineering Labs Inc.") при 36 °С в диапазоне скоростей сдвига 15–450 с⁻¹, вязкость плазмы – при скорости сдвига 450 с⁻¹. Гематокрит определяли методом центрифугирования (1300 g, центрифуга РС-6, 15 мин). Агрегацию и деформируемость эритроцитов исследовали на анализаторе RheoScan-AnD300. Животным опытной группы внутрижелудочно вводили амлодипин в дозе 10 мг/кг в 1% крахмальной слизи ежедневно в течение 6 недель. Контрольная группа животных получала эквивалентное количество растворителя. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Курсовое введение амлодипина приводило к достоверному снижению артериального давления и индекса масса левого желудочка/масса тела на 29% и 7% соответственно. Вязкость цельной крови после терапии амлодипином имела тенденцию к повышению, а на самой низкой скорости сдвига в диапазоне исследуемых скоростей (15 с⁻¹) различия были достоверны. У животных опытной группы гематокрит был достоверно выше на 6% относительно контрольной группы. Введение амлодипина не оказывало влияния на вязкость плазмы, агрегацию и деформируемость эритроцитов.

Таким образом, при курсовом введении амлодипина крысам линии SHR обнаруживается негативное влияние на реологические свойства крови.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Соловьев М.С.

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Данные литературы свидетельствуют, что одним важнейших факторов риска развития тяжелой посттромбофлебитической болезни (ПТБ) является рецидив тромбоза глубоких вен (ТГВ). В этой связи, проведены многочисленные рандомизированные исследования, подтверждающие необходимость профилактики ТГВ в условиях посттромбофлебитической болезни. Однако, до настоящего времени эффективность профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА в условиях вторичной тромбофилии (посттромботической болезни) составляет 5-15%.

Новые возможности фармакологической тромбопрофилактики вторичной тромбофилии были связаны с появлением на российском фармацевтическом рынке прямого ингибитора тромбина - дабигатрана (Прадакса). Однако реальная клиническая безопасность и эффективность этого препарата в российских реалиях «рутинной» практики применения расходятся с данными клинических исследований III фазы и создает реальные предпосылки этических противоречий для практикующих врачей.

В частности, в Датском регистре дабигатран, вне зависимости от дозы, инициировал увеличение риска ТЭО у пациентов с предшествующим лечением варфарином. Исследованиями В.L. Torben с соавт (2014) показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий и инсультом, транзиторной ишемической атакой в анамнезе, которые принимали варфарин и затем перешли на дабигатран, регистрируется большая частота повторных инсультов в сравнении с пациентами, которые продолжали принимать АВК. В работе I.Hernandez с соавт (2015) показано, что применение дабигатрана ассоциируется с повышением риска больших кровотечений относительно варфарина, более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, но более низким риском интракраниальных геморрагий.

Серьезным препятствием на пути «рутинного» применения дабигатрана могут явиться и эпизоды тромботических осложнений, поскольку непрямой антикоагулянт - варфарин ингибирует образование факторов фVII и фIX, а также ингибирует образование тромбина и фX фактора, общих для внутреннего и внешнего путей свертывания крови, что значительно

увеличивает его антикоагулянтный эффект, по сравнению с дабигатраном, ингибирующего только тромбин. В клинической ситуации когда контактная активация интенсивна и высок локальный уровень тромбина, концентрация дабигатрана в плазме может оказаться недостаточной для предотвращения тромбообразования.

На основании этих исследований, Е.В. Сердечная и соавт (2016) считают, что дабигатран должен назначаться с осторожностью, особенно у пациентов высокого риска.

Отсутствие общепризнанных лабораторных маркеров оценки уровня гипокоагуляции на дабигатране в настоящее время является одной из основных причин этических противоречий для врачей.

Тиражируемое многими, в том числе и российскими, гемостазиологами безопасное, не требующее контроля за свертывающей системой крови, применение дабигатрана создает реальные предпосылки развития кровотечений или тромботических осложнений.

Проведенные исследования «рутинного» применения прямого ингибитора тромбина - дабигатрана в условиях вторичной тромбофилии (на примере больных постромбофлебитической болезнью) демонстрируют необходимость гемостазиологического контроля уровня гипокоагуляции на дабигатране у каждого пациента. При этом эффективная доза препарата должна определяться с учетом безопасности применения лекарственного средства, которая, по нашим данным, определяется показателями тромбоэластографии (ТЭГ) в пределах суточной фармакодинамики дабигатрана.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ КОНТРОЛЯ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Удут В.В.

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.

Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия;

Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

e-mail: udutv@mail.ru

Профилактический, либо лечебный режим противотромботической терапии, в конечном счете, не должны допускать развития тромбо-геморрагических осложнений (ТГО) и для этого есть все условия и предпосылки: - велик арсенал противотромботических средств и он постоянно пополняется новыми лекарственными препаратами; - не менее велик опыт их клинического применения; - подробно изучены в экспериментах и клинических исследованиях механизмы действия и новых, и ЛС с большим «клиническим стажем».

Тем не менее ТГО не уступают лидирующие позиции по крайней мере при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях. Ключевая причина этого: - чрезвычайная сложность буферной системы РАСК, «регулирование» которой лекарственными средствами требует прецизионной техники отслеживания их эффектов. В попытках повышения эффективности противотромботической терапии основной упор делается на результаты клинической практики. Реализуются подходы ретроспективного анализа числа и выраженности ТГО, зарегистрированных в результате многоцентровых клинических исследований с участием достаточно больших групп пациентов, для достижения определенных уровней доказательности. А оцениваемые режимы доз и дискретности назначения противотромботических лекарственных средств, в случае позитивной динамики числа и выраженности ТГО, определяются как должные и рекомендуются к клиническому использованию. Т.е., эффективность лечения поверяется практикой, где ключевой составляющей выступает статистическая выверенность. Такой подход есть и с его правомочностью нельзя не согласиться. Однако в клинической практике число и выраженность ТГО оставляют желать лучшего.

Достижению обозначенного идеала – исключения ТГО препятствует еще один немаловажный момент: - данные доказательной клинической практики (результата статистической обработки массивов клинических исследований) и нацеленность на персонафикацию терапии, - это два, находящихся в различающихся системах координат, вектора достижения одной цели, что представляет объективную сложность их необходимого симбиоза. Действительно, для «доказательности» полученных результатов высокой/низкой эффективности противотромботической терапии и возведения их в ранг стандарта принципиально соблюдение условия: конкретная доза, конкретная дискретность назначения и наблюдение. Персонафикация – это индивидуальный подбор и коррекция дозы/дискретности по данным мониторинга эффективности/действия, где адекватность и объективность лабораторного сопровождения выступает определяющей результата.

Однако нельзя сказать, что симбиоз невозможен в принципе. Цель-то одна. И на сегодняшний день по изучению ряда противотромботических лекарственных средств выход вроде найден. Для некоторых антиагрегантов, непрямых антикоагулянтов и даже НФГ близок к реальному контроль специфического действия, определены допустимые «уровни» эффекта. И пусть существующие варианты мониторинга противотромботической терапии еще далеки от совершенства, оперативности исполнения и трудозатратны, но это уже сформировавшийся тренд в сторону персонафикации профилактики и лечения ТГО. Представительны и данные клинических исследований, где именно за счет лабораторного мониторинга эффектов противотромботических ЛС, достигнуты позитивные результаты

снижения числа и тяжести ТГО, что несомненно добавляет весомости и объективности формируемым стандартам терапии.

Еще раз возвращаемся к двуединству и противоречиям «доказательности» и «персонификации». Обращаем внимание читателя, что основа доказательной медицины – мультицентровые клинические исследования, где величина выборки и длительность наблюдения определяют значимость результата, а основа персонифицированного лечения – подбор и коррекция дозы/дискретности ЛС по результатам мониторинга эффективности, где определяющим выступает специфичность, чувствительность и информативность метода оценки ожидаемых изменений.

Основа их единения одна – надежный, чувствительный и специфичный способ, метод, или технология оценки эффективности/действия проводимой терапии. В нашем случае это технологии оценки и мониторинга эффективности противотромботических лекарственных средств, технологии глобальных тестов вкупе с существующим «шлейфом» клоттинговых, иммуноферментных и амидолитических тестов.

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ (*ARONIA
MELANOCARPA (MICHX.) ELLIOT*) НА ЭРИТРОИДНЫЙ РОСТОК
КРОВЕТВОРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Рыбалкина О.Ю.¹, Ульрих А.В.¹, Федорова Е.П.¹, Андреева В.Ю.²

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

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

e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Химиотерапия является одним из самых эффективных и распространенных методов борьбы с новообразованиями. В тоже время препараты цитостатического ряда имеют ряд побочных эффектов: они угнетают костномозговое кроветворение, в частности, эритропоэз, что приводит к развитию анемического синдрома. Поиск препаратов или средств, способных снижать выраженность анемического синдрома, возникающего на фоне цитостатической терапии является актуальной задачей для онкофармакологии.

Цель настоящей работы - изучить влияние экстракта плодов аронии черноплодной (*A. melanocarpa* (Michx.) Elliot) на развитие доксорубицин-индуцированного анемического синдрома.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на мышах линии C57BL/6. Моделью угнетения эритроидного роста кроветворения явилась цитостатическая миелосупрессия, вызванная введением интактным животным однократно внутрибрюшинно доксорубицина в дозе 6 мг/кг. Растительный экстракт вводили мышам внутривентрикулярно в дозе 5 мл/кг ежедневно в течение 14 сут, начиная через 24 часа после инъекции доксорубицина. Показатели периферической крови (общее количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, ретикулоциты) и костного мозга (общее количество миелокариоцитов, миелограммы) определяли на 0, 3, 5, 7, 10, 12 и 15 сут после введения цитостатика стандартными гематологическими методами. Статистическая обработка результатов производилась с использованием непараметрических методов Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты. Введение мышам доксорубицина в дозе 6 мг/кг одинаково угнетало все ростки гемопоэза. В периферической крови животных наблюдалась ретикулоцитопения, максимальное падение числа ретикулоцитов наблюдалось на 5 сут эксперимента. Содержание эритроцитов и уровень гемоглобина в периферической крови на 3 и 5 сут были достоверно ниже показателей контрольной группы. Аналогичные результаты выявлены при оценке основных показателей миелограмм. Курсовое введение экстракта плодов аронии черноплодной оказало стимулирующее действие на процесс эритропоэза у мышей в условиях цитостатического угнетения эритроидного роста кроветворения. Так, на 3, 10 сут эксперимента включение растительного экстракта в схему химиотерапии приводило к достоверному росту общего количества эритроцитов, содержания гемоглобина, уровня гематокрита в периферической крови животных относительно группы монокимиотерапии. На 3-12 сут количество ретикулоцитов у животных, получавших экстракт, было достоверно выше значений в группе мышей, получавших только доксорубицин. Анализ миелограмм показал достоверное увеличение содержания эритроидных клеток в костном мозге в группе мышей, получавших растительный препарат, на 3 сут (в 3,4 раза), 5 сут (в 2,2 раза), 7 сут (в 1,8 раза), 10 сут (1,6 раза), 12 сут (1,3 раза) эксперимента относительно показателей в группе монокимиотерапии.

Курсовое применение экстракта плодов аронии черноплодной на фоне доксорубицин-индуцированного угнетения эритроидного роста кроветворения препятствует развитию анемического синдрома, что выражается в увеличении эритроидных клеток в костном мозге и последующим их выходе в периферическую кровь животных.

ЭОЗИНОФИЛИЯ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННОГО И ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССОВ

Уразова О.И.¹, Колобовникова Ю.В.¹, Чурина Е.Г.¹, Янкович К.И.², Новицкий В.В.¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Томск, Россия;

²Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

e-mail: Urazova72@yandex.ru

Эозинофилы – клетки с провоспалительной и иммунорегуляторной активностью. Однако неизвестно, способствуют они защите организма от инфекции или опосредуют дисрегуляцию иммунитета. Не ясна их роль в развитии опухолевых заболеваний.

Цель исследования – определить роль гемической и тканевой эозинофилии в патогенезе заболеваний инфекционного и опухолевого генеза.

Материал и методы. Обследовано 149 мужчин и 68 женщин (возраст 41,94±10,63 лет) с туберкулезом легких (ТЛ) и 234 мужчин и 193 женщины (возраст 63,3±8,4 лет) с раком желудка (РЖ, С16) и толстого кишечника (РТК, С18-С20) до лечения. Использовали венозную кровь, изолированные из крови клетки, супернатанты суспензионных клеточных культур, образцы тканей. Применяли иммуноферментный анализ (для измерения концентрации цитокинов), проточную цитометрию и иммуногистохимию (для типирования клеток, оценки фагоцитоза). Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У больных ТЛ с эозинофильной реакцией крови (обнаруживалась в 18% случаев) признаками гиперэргии эозинофилов являются активация фагоцитоза, экспрессии CD18, IL-5RA, CCR3 (в условиях индукции (+) rIL-5 и в сочетании с профицитом IL-5 и зотаксина в крови), гиперсекреция IL-5, TNF α (BCG+) *in vitro*. Иммунный дисбаланс в направлении Th2-реакций с признаками иммуносупрессии проявлялся дефицитом IL-2, IFN γ при повышении содержания IL-5, CD20⁺ В-лимфоцитов и CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg-клеток в крови и гиперсекреции IL-4, IL-10 и TGF β мононуклеарными лейкоцитами *in vitro*. Эозинофилия при ТЛ ассоциировалась с деструктивными изменениями и замедлением темпов рассасывания инфильтратов в легких.

При РЖ и РТК эозинофильная инфильтрация опухолевой ткани регистрировалась в 25% случаев и сочеталась с гиперэкспрессией CCL11/зотаксина опухолевыми клетками и CCR3 клетками микроокружения. При этом обнаруживались низкая (ниже, чем в отсутствие эозинофильной инфильтрации) экспрессия опухолевыми клетками рецептора

эпидермального фактора роста (EGFR) и мутантного белка p53, но высокая и умеренная степень дифференцировки опухоли (при РТК) и отсутствие очагов регионарного метастазирования (при РЖ).

Выводы. Иммуносупрессия, Th1/Th2-дисбаланс и отрицательная клинко-рентгенологическая динамика при ТЛ свидетельствует о негативной роли эозинофилии. При раке органов желудочно-кишечного тракта тканевая эозинофилия сочетается с благоприятным фенотипом опухоли.

Работа поддержана грантами Президента РФ НШ-614.2012.7; НШ-2690.2018.7; МД-842.2017.7; МД-2788.2019.7.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЕ ПАКЛИТАКСЕЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

Филонова М.В.^{1,2}, Федорова Е.П.¹, Чурин А.А.^{1,2}

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

² Томский государственный университет, Томск, Россия
e-mail: Maria-Caurus7@yandex.ru

Тромботические осложнения, вызванные как самой опухолью, так и химиотерапией, значительно снижают качество жизни пациентов. Одним из широко используемых препаратов является паклитаксел, который по данным литературы индуцирует процессы тромбообразования (Kim K. et all, Thromb Haemost. 2018). Таким образом, изучение действия паклитаксела на показатели коагуляционного звена гемостаза является актуальным.

Цель: изучить влияние паклитаксела на показатели коагуляционного звена свертывающей системы лабораторных мышей линии CD 1.

Эксперименты проведены на 50 мышах (самцы и самки) линии CD 1 массой 20-30 г. Паклитаксел вводили внутривенно в максимально переносимой дозе (МПД) 40 мг/кг, исследование проводили на 5, 8, 10, 15 сутки после введения цитостатика.

Забор крови осуществлялся стандартными методами, коагуляционное звено изучали в плазме, полученной из стабилизированной цитратом натрия крови. Нарушение активности коагуляционного звена системы гемостаза определяли по следующим показателям: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена.

Показатели определяли на коагулометре Helena C-4 (Helena Biosciences Europe, Великобритания) с использованием наборов «Технология-Стандарт» (Россия). Межгрупповые различия были оценены с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (Statistica 6).

В результате исследования при введении паклитаксела в МПД мышам наблюдали значимое увеличение концентрации фибриногена у самцов на 77% на 5 сутки, 45,5% на 8 сутки, 137,7% на 10 и 190,4% на 15 сутки. У самок увеличение концентрации фибриногена отмечено на 5, 10 и 15 сутки на 64,7, 218,8 и 235,2% соответственно, относительно контрольных величин.

У самцов относительно контрольных значений отмечено сокращение ПВ на 5 и 8 сутки на 25 и 20,7%, и МНО на 28,1 и 26,4%, а так же на 10 сутки на 17%. У самок наблюдали сокращение ПВ на 5, 8 и 10 сутки на 21,4, 18,6 и 21% и МНО на 23,5, 16,5 и 18,3% соответственно. Значение АПТВ, в сравнении с контрольными величинами экспериментальных животных снизилось у самцов на 5 и 8 сутки на 26,9 и 24,5 % , у самок на 5, 8, 10 и 15 сутки на 25,3, 20,3, 22 и 26 % соответственно.

Увеличение концентрации фибриногена под влиянием паклитаксела, а так же снижение значений показателей ПВ и МНО, АПТВ свидетельствует о нарушении в коагуляционном звене системы свертывания крови мышей в сторону тромбообразования.

РОЛЬ МОНОАМИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ В УСЛОВИЯХ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ МИЕЛОСУПРЕССИИ

Хмелевская Е.С., Ермакова Н.,Н., Крупин В.А., Першина О.В.

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.

Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, e-mail: kat.hmelevsk@gmail.com

Практически все цитостатические препараты при клиническом применении небезопасны для организма и оказывают выраженное миелодепрессивное действие, которое характеризуется подавлением отдельных, либо всех ростков кроветворения на разных уровнях дифференцировки. Все это в значительной мере ограничивает применение противоопухолевых препаратов в онкологической практике. Некоторые авторы указывают на возможность лечения цитостатических миелосупрессий лекарственными средствами,

модулирующими активность симпатического отдела вегетативной нервной системы [Дыгай А.М. и др., 2015].

Цель настоящей работы – исследовать роль моноаминов регуляции кроветворных предшественников различных классов в условиях цитостатической миелосупрессии.

Методы: цитостатическую миелосупрессию моделировали у мышей-самцов линии СВА с использованием циклофосфана (ЦФ) («Биохимик», Саранск). Для исследования *in vivo* использовались симпатолитик резерпин («Polfar», Польша) и препарат Г-КСФ «Нейпоген» («Hoffman-La Roche»). Механизмы *in vitro* изучались с применением альфа-адреномиметик phenylephrine hydrochloride («Sigma», США); бета-адреномиметик isoprenaline hydrochloride («Sigma», США); dopamine hydrochloride («Sigma», США); serotonin creatinine sulfate complex («Sigma», США).

Результаты и заключение. На модели цитостатического воздействия проведено исследование роли моноаминергических систем в регуляции кроветворения. Показано, что центральные адренергические, дофаминергические и серотонинергические структуры оказывают прямое и опосредованное (клеточные элементы гемопозиндуцирующего микроокружения) регуляторное влияние на кроветворные предшественники различных классов через соответствующие аминергические рецепторы. Под контролем катехоламинов и серотонина ЦНС находится система эритропоэтина и колониестимулирующих факторов. Выявлена избирательная чувствительность эритроидного ростка кроветворения к стимулам серотонинергической природы, а гранулоцитопоза - к центральным катехоламинам. Выдвинута гипотеза «серотонинового» механизма развития анемии при цитостатических воздействиях. Представленные подходы к изучению индивидуальных особенностей кроветворения при экспериментальных цитостатических воздействиях могут служить основой для разработки оригинальных методов фармакологической коррекции нарушений гемопоза при патологиях.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ХИМИОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА (ХМЛ)

Шебуняева Я.Ю., Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Аутенилюс А.И.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Новосибирск, Россия, e-mail: anna_lyam@mail.ru

Цель и задачи. Обоснование необходимости применения персонализированного фармониторинга во время химиотерапии больных ХМЛ. Оценка остаточной концентрации

иматиниба в сыворотке крови, частота достижения полного цитогенетического (ПЦО), большого молекулярного ответа (БМО) и количество побочных эффектов при терапии дженериком иматиниба в сравнении с оригинальным препаратом.

Материал и методы исследования. Изучена остаточная концентрация иматиниба (Филахромина) у 55 пациентов в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема иматиниба (C_{trough}) (перед очередным приемом) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. Эффективность терапии оценена на основании данных клинического и лабораторного обследования больных, ретроспективных данных (амбулаторные карты).

Полученные результаты. В клинических исследованиях показано, что имеются достоверные различия в вероятности достижения ПЦО и БМО при C_{trough} Гливека менее 700 нг/мл, а также в диапазоне от 700 до 1000 нг/мл и более 1000 нг/мл. При более высоких концентрациях достоверных различий не было получено.

При остаточной концентрации иматиниба в сыворотке крови 900 и более нг/мл число больных, достигших ПЦО и БМО, было достоверно выше ($p < 0,05$). При исходном лечении оригинальным препаратом иматиниба – Гливеком в сравнении с дженериком Филахромином - частота достижения полного клинико-гематологического ответа была одинаковой, а вероятность достижения ПЦО была выше при лечении Гливеком (89,5% и 73,3% соответственно), однако достоверных различий не получено. Частота достижения БМО оказалась достоверно выше при терапии Гливеком, чем при применении Филахромина (78,9% и 33,3% соответственно, $p < 0,01$). Побочные эффекты при применении Филахромина встречались чаще (у 66,6% больных), чем при применении оригинального препарата (44,7%).

Выводы. Для осуществления полноценной терапии ХМЛ (достижения ПЦО и БМО) необходимо проведение персонализированного фарммониторинга. Это реализуется с помощью исследования остаточной концентрации уровня препарата. В проведенных исследованиях оба препарата показали достаточно высокую эффективность. Дженериковый препарат иматиниба Филахромин, вероятнее всего, требует персонализированного фарммониторинга, поскольку у больных, включенных в данное исследование, оригинальный иматиниб демонстрирует большую эффективность на молекулярном уровне и меньшее количество побочных эффектов при использовании.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГРАНУЛОЦИТ- КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

Шими́на Г.Г., Цы́ленкова Е.С., Гамале́й С.Г., Еси́на Т.И., Лева́гина Г.М., Даниле́нко Е.Д.

Институт медицинской биотехнологии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора,

г. Бердск Новосибирской области, Россия, e-mail: shimina_gg@vector.nsc.ru

Препараты на основе рекомбинантного гранулоцит-колониестимулирующего фактора человека (рчГ-КСФ) широко применяются в медицинской практике в инъекционной форме для стимуляции кроветворения у онкологических больных, проходящих химио- и лучевую терапию, при пересадках костного мозга, органов, тканей, для лечения тяжелых инфекционных заболеваний, в том числе, СПИД. На современном фармацевтическом рынке в мире отсутствуют разрешенные для применения пероральные формы Г-КСФ.

В ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» предпринята попытка разработать новую лекарственную форму рчГ-КСФ в виде таблеток на основе инъекционного препарата Нейтростим. Для приготовления образцов композиций были выбраны: реополиглокин (РПГ), обладающий адьювантными свойствами, стабилизатор; лактоза как наполнитель, придающий пористость, и ацетилцистеин (АЦЦ), увеличивающий всасывание.

Цель исследования - оценить гемостимулирующую активность полученных образцов рчГ-КСФ при пероральном введении на модели цитостатической миелосупрессии мышей, вызванной внутрибрюшинным введением циклофосфана.

Образцы препаратов рчГ-КСФ вводили перорально мышам СВА в дозе 125 мкг белка/кг массы тела в течение 4 дней 1 раз в сутки, первое введение – через 24 ч после введения ЦФ. Скрининг гемостимулирующей активности образцов проводили по восстановлению показателей общего числа лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов крови.

Показано, что введение образцов пероральной формы рчГ-КСФ в дозе 125 мкг/кг вызывало увеличение числа лейкоцитов (на 362% для Г-КСФ+РПГ, 439% для Г-КСФ+лактоза) и сегментоядерных нейтрофилов (на 580 и 540 %, соответственно) на 5 сутки после введения циклофосфана. Введение в состав композиции рчГ-КСФ с лактозой муколитического агента АЦЦ, способствовало усилению гемостимулирующего эффекта по сравнению с образцом рчГ-КСФ с лактозой. Число лейкоцитов возрастало на 265% по отношению к уровню контроля, число нейтрофилов – на 765%. Полученные данные свидетельствуют о перспективности продолжения работ по созданию высокоэффективного гемостимулятора на основе рекомбинантного Г-КСФ человека для перорального применения.

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ

Юшков Б.Г., Бриллиант С.А., Кривопапов С.А.

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук;

ГАУЗ С Институт медицинских клеточных технологий;

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,

Екатеринбург, Россия, b.Yushkov@iip.uran.ru

Одним из направлений, развивавшихся Д.И. Гольдбергом и Е.Д. Гольдбергом, являлась сравнительная гематология. Хотя сравнительные исследования гемопоэза у различных видов животных и не получили достаточно широкого распространения, они свидетельствуют, что казалось бы давно устоявшиеся представления в действительности представляют собой предмет дискуссии и требуют уточнений. Это касается, в частности, различий в гемоглобиновом спектре животных (у птиц – 2 фракции гемоглобина, у лягушек – 3, крыс – 6). Не решены вопросы о числе фракций гемоглобина в 1-м эритроците (по нашим данным – не более 2), о значении кислотоустойчивых и фетальных фракций в адаптации организма к экстремальным воздействиям. Широко обсуждается вопрос о происхождении тромбоцитов с высокими и низкими агрегационными свойствами. Сформулированные еще в 1974 г. И.А.Кассирским и Д.И.Денщиковой представления об индивидуальности нормы гематологических показателей, ставят вопрос о механизмах различий в реакциях отдельных индивидуумов на одно и то же экстремальное воздействие. Достижения регенеративной медицины, показавшие миграцию гемопоэтических стволовых клеток в поврежденный орган, позволяют рассматривать костный мозг в качестве своеобразного “инкубатора” клеток-предшественников, поставляющего их при необходимости в место регенерации и ставят вопрос о расшифровке механизмов регуляции этого процесса. Наличие рецепторов к колониестимулирующему фактору (КСФ) на зрелых и некроветворных клетках дает основание рассматривать его не только в качестве регулятора кроветворения, но как гормон, что ранее было сделано в отношении эритропоэтина. Определенную эффективность КСФ демонстрирует при терапии негематологических заболеваний – в частности, экспериментальной эпилепсии у крыс Крушинского-Молодкиной. Таким образом, в последние годы описан ряд явлений, которые существующие модель и схема кроветворения не могут в полной мере объяснить, что требует дополнительного анализа последних.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Федорова Е. Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотников М.Б. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

Боровская Т.Г., Чурин А.А., Вычужанина А.В., Гольдберг В.Е. РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭТОПОЗИДА У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Венгеровский А.И. СТИМУЛЯТОРЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ В ТРУДАХ ТОМСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ

Винс М.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.А., Буланова А.А. ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ МОНОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРЯЖЕННЫХ С ГИПОКСИЕЙ

Гамалей С.Г., Шимица Г.Г., Даниленко Е.Д., Богачев С.С. ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА ПАНАГЕН

Даниленко Е.Д., Лебедев Л.Р., Левагина Г.М. СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ГЕМОПОЭЗА НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВ ЧЕЛОВЕКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Дубская Т.Ю., Федорова Е.П., Сандрикина Л.А., Ветошкина Т.В., Фомина Т.И., Мадонов П.Г., Чурин А.А. ВЛИЯНИЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО Г-КСФ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И МИШЕНИ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ермакова Н.Н., Хмелевская Е.С., Пахомова А.Г., Крупин В.А., Пан Э.С., Сандрикина Л.А., Першина О.В. ВЛИЯНИЕ ПОЛИТЕРАПИИ РЕЗЕРПИНОМ И ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫМ ПЕПТИДОМ-1 НА РЕГЕНЕРАЦИЮ БЕТА-КЛЕТОК

Есина Т.И., Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Кочнева Г.В., Даниленко Е.Д. МЕТОДЫ

СИНТЕЗА ГЕМОСТИМУЛЯТОРОВ С ПОВЫШЕННОЙ ТРОПНОСТЬЮ К КОСТНОМУ МОЗГУ

Жданов В.В. ТЕОРИЯ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Сиротенко В.С., Гайдукова К.А., Халиуллин Ф.А., Анисимова В.А., Морковник А.С. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ И ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ ПОИСКА АНТИТРОМБОГЕННЫХ СРЕДСТВ

Левагина Г.М., Есина Т.И., Шими́на Г.Г., Цы́пленкова Е.С., Гамалей С.Г., Усова С.В., Даниленко Е.Д. РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ЧЕЛОВЕКА С УЛУЧШЕННЫМИ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Мадонов П.Г., Мишенина С.В, Байкалов Г.И. НЕПЛАЗМИНОВЫЙ ФИБРИНОЛИЗ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Мирошниченко Л.А., Полякова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н. C-JUN N-TERMINAL KINASE (JNK) РЕГЕНЕРАТОРНО-КОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ – ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ТАРГЕТНЫХ ГЕМОСТИМУЛЯТОРОВ

Полетика В.С., Романова Е.В., Колобовникова, Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. СЕКРЕЦИЯ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ ЭОЗИНОФИЛАМИ КРОВИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Полякова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ РЕКОМБИНАНТНЫМ Г-КСФ

Рыбалкина О.Ю., Федорова Е.П., Чайковский А.В., Исайкина Н.В. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ РЯБИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*SORBUS AUCUPARIA L.*) В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Григорьева В.А. ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПОЛИСАХАРИДОВ *TUSSILAGO FARFARA L.* В УСЛОВИЯХ

КОМПЛЕКСНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Сенников С.В. СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ. ПРИНЦИПЫ И МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Сидехменова А.В., Алиев О.И., Анищенко А.М., Шаманаев А.Ю., Плотников М.Б. ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АМЛОДИПИНА У КРЫС ЛИНИИ SHR

Соловьев М.С. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Удут В.В. ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ КОНТРОЛЯ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Рыбалкина О.Ю., Ульрих А.В., Федорова Е.П., Андреева В.Ю. ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ (*ARONIA MELANOCARPA* (MICHX.) ELLIOT) НА ЭРИТРОИДНЫЙ РОСТОК КРОВЕТВОРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Уразова О.И., Колобовникова Ю.В., Чурина Е.Г., Янкович К.И., Новицкий В.В. ЭОЗИНОФИЛИЯ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННОГО И ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССОВ

Филонова М.В., Федорова Е.П., Чурин А.А. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЕ ПАКЛИТАКСЕЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

Хмелевская Е.С., Ермакова Н.Н., Крупин В.А., Першина О.В. РОЛЬ МОНОАМИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ В УСЛОВИЯХ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ МИЕЛОСУПРЕССИИ

Шебуняева Я.Ю., Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Аутеншлюс А.И. ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ХИМИОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА (ХМЛ)

Шимица Г.Г., Цыпленкова Е.С., Гамалей С.Г., Есина Т.И., Левагина Г.М., Даниленко Е.Д. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГРАНУЛОЦИТ-КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

Юшков Б.Г., Бриллиант С.А., Кривопапов С.А. ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ