

20. Лабораторные животные. Классификация возрастных периодов лабораторных животных. (Часть 1) [Электронный ресурс] URL: <http://handcent.ru/laboratornye-zhivotnye/223-klassifikaciya-vozzrastnyh-periodov-laboratornyh-zhivotnyh-chast-1.html>

Статья поступила в редакцию 20.10.2019

#### Координаты для связи

Феоктистова Наталья Алексеевна, ассистент кафедры химии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Григорьев Николай Романович, д.м.н. профессор кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Бородин Евгений Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: [AmurSMA@AmurSMA.su](mailto:AmurSMA@AmurSMA.su), [science.dep@AmurSMA.su](mailto:science.dep@AmurSMA.su)

УДК: 57.033

А.В. Сучков, Ю.А. Бредихина,  
В.Е. Дуброва, Н.А. Петренко,  
М.Е. Кропотова, П.Д. Тимкин

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

#### ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ЛИНИИ W1STAR

Введение. Глюкокортикоиды (ГК) имеют широкий спектр показаний к применению и могут применяться в качестве терапии при недостаточности адrenoкортикоидов или при таких заболеваниях, как синдром Кушинга. Они так же могут быть использованы при лечении как гипогликемии, так и гиперкальциемии. ГК могут ингибирующе влиять на процесс дифференцировки клеток, даже вызывая гибель клеток. Глюкокортикоиды имеют преимущества в противоопухолевой терапии, особенно кроветворной линии.

Глюкокортикоиды играют центральную роль в лечении заболеваний с участием иммунных и воспалительных механизмов [3]. Сфера применения ГК чрезвычайно широка: трансплантология, лечение аллергических и гематологических болезней, заболеваний почек, кишечника, печени, глаз, кожи и особенно ревматических заболеваний. В физиологических дозах ГК модулируют селекцию тимоцитов, регулируют иммунный ответ посредством изменения секреции цитокинов [4].

**Резюме** Глюкокортикоиды представляют собой класс стероидных гормонов. Являются частью механизма обратной связи в иммунной системе, таких, как воспаление. Влияют на некоторые аномальные механизмы в опухолевых клетках, поэтому их используют в больших дозах для лечения онкологических заболеваний. Глюкокортикоиды оказывают ингибирующее воздействие на пролиферацию Т-лимфоцитов, снижение дифференцировки лейкоцитов путем воздействия на глюкокортикоидные рецепторы. В статье описан эффект внутрибрюшного введения дексаметазона в течение 42 дней на состав лейкоцитов периферической крови у белых крыс линии Wistar. В ходе эксперимента было показано увеличение уровня общего числа лейкоцитов по сравнению с контрольной группой.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, кровь, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, иммуносупрессия.

История применения глюкокортикоидов в медицине неразрывно связана с развитием ревматологии. Изучение ГК началось в начале 20-х годов XX века с клинических наблюдений клинициста-ревматолога Ф. Хенча, работавшего в клинике Мейо (США). Он обратил внимание на то, что во время беременности у женщин, страдающих ревматоидным артритом, отмечается уменьшение воспаления суставов. Было высказано предположение, что развитие беременности стимулирует синтез адренкортикотропного вещества («субстанция X»), обладающего противовоспалительным действием. К середине 30-х годов группа американских биохимиков под руководством Е. Кендалла изолировала несколько адренкортикотропных веществ, среди которых наиболее высокой активностью обладала субстанция Е (гидрокортизон). В 1950 г. за открытие глюкокортикоидных гормонов и создание на этой основе противовоспалительных глюкокортикоидных препаратов группа исследователей во главе с П. Хенчем была удостоена Нобелевской премии в области физиологии и медицины. В России в середине 50-х годов ГК (преднизолон) впервые были с успехом использованы для лечения системной красной волчанки Е.М. Тареевым [5, 6].

Различают несколько механизмов действия ГК. ГК связываются с цитозольным глюкокортикоидным рецептором, который активируется связыванием лиганда. После того, как гормон связывается с рецептором, вновь образованный комплекс транслоцируется в ядро клетки, где связывается с глюкокортикоидными элементами ответа в промоторной области генов-мишеней, что приводит к регуляции экспрессии генов. Этот процесс обычно называют транскрипционной активацией или трансактивацией [7, 8].

Противоположный механизм называется транскрипционной репрессией или трансрепрессией. Активированный глю-

кокортикоидный рецептор связывается с ДНК в том же месте, где мог бы связываться другой транскрипционный фактор, что предотвращает транскрипцию генов, которые транскрибируются через активность этого фактора [7, 8].

В настоящее время проводится изучение новых механизмов действия ГК, например, когда транскрипция репрессируется, но активированный глюкокортикоидный рецептор взаимодействует не с ДНК, а напрямую с другим фактором транскрипции, таким образом вмешиваясь в него или в другие белки, которые влияют на функцию других факторов транскрипции. Вышеописанный механизм угнетает сигнальный путь NF-κB путем рекрутирования гистондеацетилазы, которая деацетилирует ДНК в области промотора, что приводит к закрытию структуры хроматина, где NF-κB должен связываться [7, 8].

### Материалы и методы

Исследование было проведено на крысах линии Wistar (35 штук) массой 150 г — 257 г, полученных из вивария ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Животных содержали в условиях вивария ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России на стандартном рационе, со свободным доступом к воде и пище, при температуре 22±1 °С и 12-часовом освещении. Экспериментальной группе животных (15 крыс) вводился дексаметазон в дозировке 100 мкл на 200 г массы животного один раз через день. Контрольная группа животных (15 крыс) внутрибрюшинно получала 0,9% раствор хлорида натрия в эквивалентном объеме по сходной схеме. Интактной группе животных не проводилось введение препаратов.

Из эксперимента животных выводили путем дислокации цервикальных позвонков под хлороформным наркозом на 42 сутки эксперимента, все манипуляции над животными проводили согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных,

---

## INFLUENCE OF GLUCOCORTICOIDS ON THE COMPOSITION OF THE PERIPHERAL BLOOD OF WISTAR RATS

A.V. Suchkov, Yu.A. Bredikhina, V.E. Dubrova, N.A. Petrenko, M.E. Kropotova, P.D. Timkin

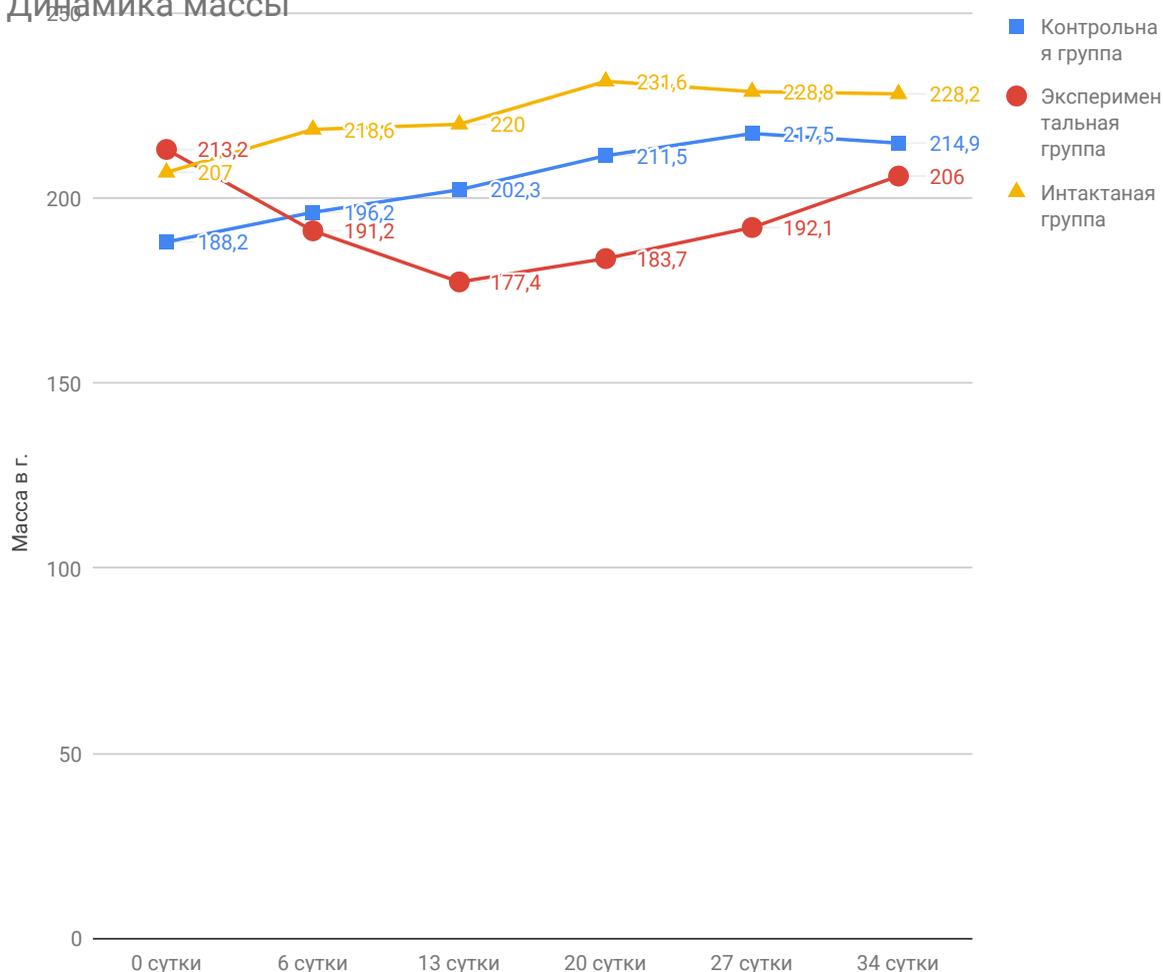
FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk

**Abstract** Glucocorticoids are a class of steroid hormones. They are part of the feedback mechanism in the immune system, such as inflammation. They affect some abnormal mechanisms in tumor cells, so they are used in large doses for the treatment of cancer. Glucocorticoids have an inhibitory effect on the proliferation of T-lymphocytes, a decrease in the differentiation of leukocytes by acting on glucocorticoid receptors. The article describes the effect of intraperitoneal administration of Dexamethasone for 42 days on the composition of peripheral blood leukocytes in white Wistar rats. During the experiment, an increase in the total number of leukocytes compared to the control group was shown.

**Key words:** glucocorticoids, blood, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, immunosuppression

DOI 10.22448/AMJ.2019.4.53-58

## Динамика массы



**Рисунок 1. Динамика изменения массы крыс**

используемых для экспериментов или в иных научных целях [1]. В качестве методов контроля на нулевые и, в последующем, каждые 6-е сутки эксперимента всех особей взвешивали, брали образцы крови в объеме 100 мкл из хвостовых сосудов под эфирным наркозом.

Для подсчета числа лейкоцитов и эритроцитов использовалась камера Горяева, подсчет производился по стандартной методике [2]. Так же производился подсчет лейкоцитарной формулы. Для этого мазки крови фиксировали в эозине метиленовом синем по Май-Грюнвальду и окрашивали по Романовскому-Гимзе [2].

Статистическая обработка полученных данных проводилась через программу Microsoft Excel, статистическая значимость оценивалась сравнением средних отклонений в трех группах методом однофакторного дисперсионного анализа. По итогам эксперимента были построены графики динамики изменений числа лимфоцитов и нейтрофилов.

### Результаты эксперимента

В результате эксперимента было отмечено значимое различие между средним

отклонением лимфоцитов контрольной группы (72,0056), экспериментальной группы (40,4422) и интактной группой (70,6333), а также между средними отклонениями нейтрофилов контрольной (15,3389), экспериментальной (45,9644) и интактной групп (15,8668).

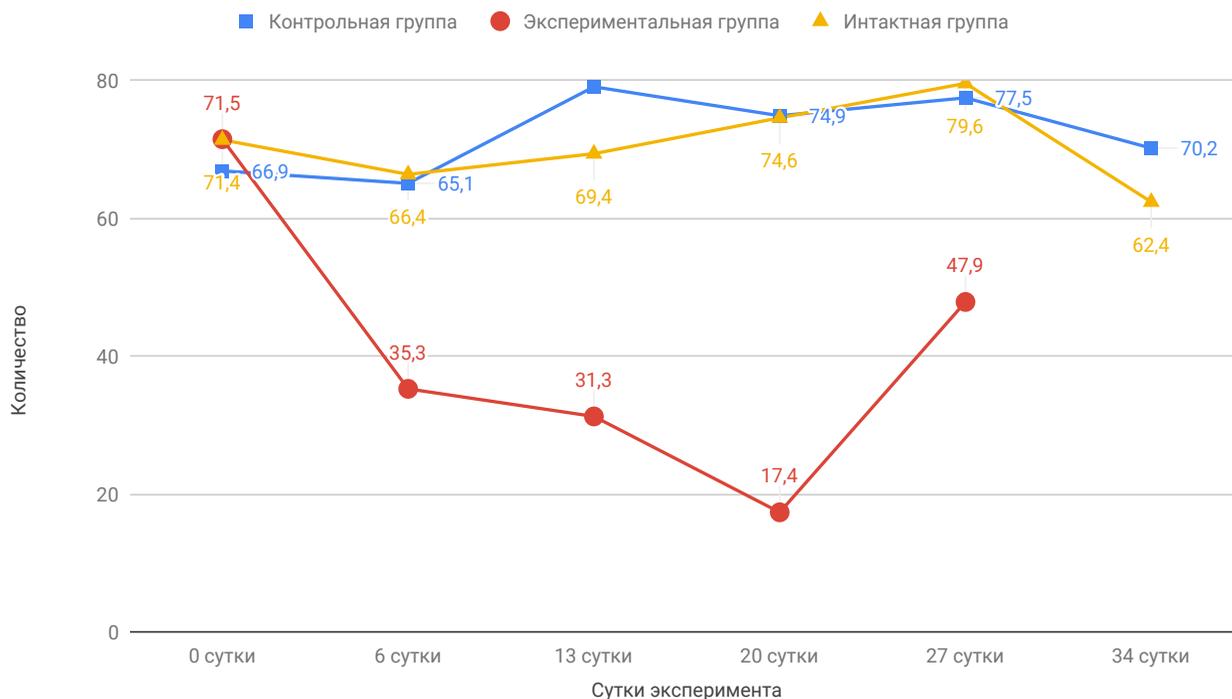
На первом графике представлена динамика изменения массы крыс на протяжении всего эксперимента. На втором графике представлена динамика изменения числа лимфоцитов на протяжении всего эксперимента. На третьем графике представлена динамика изменения числа нейтрофилов на протяжении всего эксперимента.

### Обсуждение

В течение эксперимента наблюдалось снижение массы тела крыс. Вероятные причины этого: нахождение животных в стрессовом состоянии, увеличение энергозатрат в процессе адаптации к состоянию иммуносупрессии.

Снижение процента лимфоцитов могло наблюдаться за счёт снижения количества Т-лимфоцитов, снижения активации и дифференцировки лейкоцитов

## Динамика лимфоцитов



**Рисунок 2. Динамика изменения лимфоцитов крыс**

путем воздействия на глюкокортикоидные рецепторы и сигнальные пути NF- $\kappa$ B и AP1.

Увеличение общего числа лейкоцитов можно объяснить механизмами воздействия глюкокортикоидов на выживаемость нейтрофилов в периферической крови [9]. В первую очередь повышение выживаемости зависит от супрессии проапоптотических молекул через активацию глюкокортикоидного рецептора (GR). GR экспрессируется почти в каждой клетке организма и необходим для жизни [10]. В отсутствие гормона GR находится в цитоплазме клетки в составе мультибелкового комплекса. В составе этого

комплекса GR принимает конформацию, обладающую высоким сродством к глюкокортикоидам.

Глюкокортикоиды, такие, как дексаметазон, значительно снижают число проапоптотических молекул, таких, как FasL, Bid и Bax. Но при этом они повышают число антиапоптотических факторов, таких, как Mcl-1 и IAPs. Они поддерживают целостность митохондрий и оказывают супрессивное влияние на каспазы. Есть предположение, что оксидантный стресс является медиатором апоптотической гибели клеток под действием

## Динамика нейтрофилов



**Рисунок 3. Динамика изменения нейтрофилов крыс**

глюкокортикоидов. [11]

Глюкокортикоиды так же могут тормозить активацию Т-лимфоцитов, вмешиваясь в Т-клеточный сигналинг. ГК ингибируют так же продукцию и экспрессию CD23, индуцируемую ИЛ-1 [12]. Глюкокортикоиды могут снижать частоту экспрессии некоторых киназ, вовлечённых в TCR-сигналинг. Ослабление TCR-сигналинга, опосредованное рецепторами глюкокортикоидов, приводит к снижению пролиферативного ответа и уменьшению продукции цитокинов, включая снижение секреции IL-2. Глюкокортикоиды преимущественно подавляют реакцию Th1- и Th17-лимфоцитов, при этом сохраняя, а иногда даже стимулируя функцию Th2-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток. [13]

Зрелые В-лимфоциты абсолютно нечувствительны к действию глюкокортикоидов, однако это не распространяется на предшественников зрелых В-клеток. [14, 15, 16]

ГК оказывают апоптирующее влияние на эозинофилы, подавляя деятельность первичных эозинофильных колониеобразующих факторов, таких, как IL-5, IL-3 и GM-CSF. ГК способны уменьшать экспрессию рецепторов к этим цитокинам у самих эозинофилов. [17, 18, 19]

Имеются данные о стимуляции глюкокортикоидами миграции моноцитов в очаг воспаления. [20]

### Заключение

В процессе проведённого эксперимента было отмечено увеличение числа нейтрофилов за счёт повышения их выживаемости и уменьшение числа лимфоцитов. Так же мы отметили снижение массы крыс экспериментальной группы по сравнению с контрольной и интактной группами, что говорит о стрессовом состоянии животных на фоне угнетения иммунной системы. Данный эксперимент проводился с целью отработки методик введения и контроля, полученные результаты приведут к серии повторных исследований с увеличением выборки лабораторных животных и проведением морфологического исследования органов иммунной системы для получения более весомых данных в пользу возможного использования глюкокортикостероидов в качестве иммуносупрессивной монотерапии.

### Литература

1. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 18 марта 1986 года.

2. Зупанец И.А. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования. 2017.

3. Rhen T., Cidlowski J.A. (Oct 2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs". *The New England Journal of Medicine*. 353 (16): 1711–23.

4. Pazirandeh A., Xue Y., Prestegard T., Jondal M., Okret S. (May 2002). Effects of altered glucocorticoid sensitivity in the T cell lineage on thymocyte and T cell homeostasis. *FASEB Journal*. 16 (7): 727–9.

5. Johannes W. Bijlsma Marlies C. van der Goes. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects.

6. J.R. Kirwan, G. Ba'lint, B. Szebenyi. Anniversary: 50 years of glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis.

7. Revollo J.R., Cidlowski J.A. (Oct 2009). Mechanisms generating diversity in glucocorticoid receptor signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1179: 167–78.

8. Newton R, Holden NS (Oct 2007). Separating transrepression and transactivation: a distressing divorce for the glucocorticoid receptor? *Molecular Pharmacology*. 72 (4): 799–809.

9. S. Saffar A., Ashdown, H. and S. Gounni, A. (2011). The Molecular Mechanisms of Glucocorticoids-Mediated Neutrophil Survival. *Current Drug Targets*, 12(4). P. 556-562.

10. Oakley R. and Cidlowski J. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(5). P.1033-1044.

11. Новиков В. С. Программированная клеточная гибель. СПб. 1996

12. Mackay C. (1991). T-cell memory: the connection between function, phenotype and migration pathways. *Immunology Today*, 12(6), P.189-192.

13. Elenkov I. J. (2004). Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024(1). P.138-146.

14. Alnemri E. S., Fernandes T. F., Haldar S., Croce C. M., & Litwack G. (1992). Involvement of BCL-2 in Glucocorticoid-induced Apoptosis of Human Pre-B-Leukemiasfr1. *Cancer Research*, 52(2). P. 491-495.

15. Gomi M., Moriwaki K., Katagiri S., Kurata Y., & Thompson E. B. (1990). Glucocorticoid effects on myeloma cells in culture: correlation of growth inhibition with induction of glucocorticoid receptor messenger RNA. *Cancer research*, 50(6). P.1873-1878.

16. Merino R., Ding L., Veis D., Korsmeyer S. and Nuñez G. (1994). Developmental regulation of the Bcl-2 protein and susceptibility to cell death

in B lymphocytes. The EMBO Journal, 13(3). P.683-691.

17. Schleimer R. and Bochner B. (1994). The effects of glucocorticoids on human eosinophils. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 94(6). P.1202-1213.

18. Massey W., Kato M., Kagey-Sobotka A., Cooper P., Lichtenstein L., Schleimer R. Topical corticosteroids inhibit allergen (AG)-induced cutaneous GM-CSF production. Journal of allergy and clinical immunology. 11830 Westline industrial DR, St. Louis, MO 63146-3318: Mosby-year book INC, 1993. T. 91. №. 1. C. 317-317

19. Robinson D., Hamid Q., Ying S., Bentley A., Assoufi B., Durham S. and Kay, A. (1993). Prednisolone Treatment in Asthma Is Associated with Modulation of Bronchoalveolar Lavage Cell Interleukin-4, Interleukin-5, and Interferon- $\gamma$  Cytokine Gene Expression. American Review of Respiratory Disease, 148(2). P.401-406.

20. Yona S. and Gordon S. (2007). Inflammation: Glucocorticoids turn the monocyte switch. Immunology and Cell Biology, 85(2). P.81-82.

Статья поступила в редакцию 27.10.2019

#### Координаты для связи

Сучков Александр Владимирович, студент 2 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: alex.suchkov2014@yandex.ru

Бредихина Юлия Андреевна, студентка 2 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: bredikhina05062000@gmail.com

Дубровская Виктория Евгеньевна, студентка 2 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: dubravchik2000@gmail.com

Петренко Надежда Ивановна, студентка 3 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: sheparator1999@gmail.com

Кропотова Марина Евгеньевна, студентка 5 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: marinda1997255@gmail.com

Тимкин Павел Дмитриевич, студент 4 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: timkin.pasha@mail.ru

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su, science.dep@AmurSMA.su

УДК 614.7

Н.В. Коршунова<sup>1</sup>, О.А. Гнитюк<sup>1</sup>,  
А.А. Гнитюк<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России<sup>1</sup>  
г. Благовещенск

ФГБОУ ВО Тихоокеанский ГМУ  
Минздрава России<sup>2</sup>  
г. Владивосток

#### ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НАСЕЛЕНИЯ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Загрязнение питьевой воды химическими веществами техногенного происхождения относят к приоритетным факторам, формирующим негативные тенденции распространенности болезней органов пищеварения [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации болезни органов пищеварения в целом по России составляют 3568,0 на 100 тыс. человек, по ДВФО - 4263,2 на 100 тыс. человек, Амурская область является «лидирующей» по данному показателю, где заболеваемость в 2016 году составила 9690,2 на 100 тыс. человек [2].

Таким образом, территория Амурской области характеризуется неуклонным ростом и высоким уровнем заболеваемости неинфекционной патологией органов пищеварения. По данным научной литературы предполагается, что ведущими факторами риска болезней органов пищеварения могут быть региональные особенности природного минерального состава воды в системах питьевого водоснабжения. Вопросы оценки зависимости состояния здоровья населения от качества среды обитания на территории Амурской области являются особенно актуальными.

**Резюме** Амурская область является частью обширной биогеохимической провинции на Дальнем Востоке России, для которой характерен выраженный дефицит биогенных элементов в объектах окружающей среды. На геохимическую ситуацию в регионе больше всего влияет химический состав питьевой воды в системах водоснабжения населения. Питьевая вода имеет низкое содержание кальция, фтора, магния, калия на фоне низкой общей жесткости и высокого содержания железа, что, вероятно, является факторами риска развития болезней органов пищеварения.

**Ключевые слова:** качество питьевой воды, пищеварительная система.