

областью, где 3D-биопечать почки будет иметь большое значение. Специфические болезни почек будут генерироваться либо посредством генно-инженерных стволовых клеток, в которые были введены мутации, которые вызывают заболевание почек [7], либо посредством специфических для пациента индуцированных стволовых клеток. Специфические для пациента органоиды при заболеваниях почек затем можно использовать для быстрого тестирования *ex vivo* целевой лекарственной терапии или для геномного восстановления генетических дефектов. Модель будет генерировать данные, которые помогут нам лучше понять молекулярный фон и патофизиологию заболевания [8]. Это также было бы полезно в качестве платформы для скрининга новых целевых методов лечения.

Изучение развития почек

Почка состоит из более чем 20 различных специализированных типов клеток и имеет самую сложную структуру после центральной нервной системы. Васкуляризованная непечатанная почка будет играть роль в понимании развития метанефрической почки и ее васкуляризации. Органоиды почек, полученные из стволовых клеток, недавно были использованы для изучения дифференциации подоцитов. Это исследование подчеркнуло важность подокаликсина в генерации подоцитов [9].

Регенеративная медицина

Человеческая почка может регенерировать новые канальцевые клетки после острого повреждения, но у нее отсутствует способность создавать новые нефроны после рождения [10]. Таким образом, в настоящее время единственными вариантами лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью, у которых развивается терминальная стадия почечной недостаточности, являются диализное лечение и/или трансплантация почки. Поскольку в новой почке нуждается быстрорастущее число людей, целью регенеративной медицины является разработка методов регенерации и восстановления поврежденных участков почки, а также создание целых почек для трансплантации. Современная модель органоидов демонстрирует удивительный потенциал клеточной дифференцировки и тканевой структуры, но для того, чтобы функционировать и выделять мочу, почка должна быть связана с кровообращением и включать выделительную систему.

Долгосрочной целью 3D-биопечати почек является создание трансплантируемой почки, однако более близкой и более реалистичной целью является создание минимальной функциональной единицы почки, позволяющее воспроизвести функциональную почку *in vivo*.

Список литературы

1. Pazhayattil G.S., Shirali A.C. Drug-induced impairment of renal function. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014. No. 7. P. 457-468.

2. Gintant G., Sager P.T., Stockbridge N. Evolution of strategies to improve preclinical cardiac safety testing. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016. No. 15. P. 457-471.

3. Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney International*. 2004. No. 66. P. 1613-1621.

4. Chu X., Bleasby K., Evers R. Species differences in drug transporters and implications for translating preclinical findings to humans. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2013. No. 9. P. 237-252.

5. Huang H.C., Chang Y.J., Chen W.C. Enhancement of renal epithelial cell function through microfluidic-based coculture with adipose-derived stem cells. *Tissue engineering*. 2013. No. 19. P. 2024-2034.

6. Sochol R.D., Gupta N.R., Bonventre J.V. A Role for 3D Printing in Kidney-on-a-Chip Platforms. *Current Transplantation Reports*. 2016. No. 3. P. 82-92.

7. Cruz N.M., Freedman B.S. CRISPR Gene Editing in the Kidney. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018. No. 71. P. 874-883.

8. Turunen S., Kaisto S., Skovorodkin I., Mironov V., Kalpio T., Vainio S. 3D bioprinting of the kidney – hype or hope? *AIMS Cell and Tissue Engineering*. 2018. Vol. 2. No. 3. P. 119-162.

9. Kim Y.K., Refaeli I., Brooks C.R. Gene-Edited Human Kidney Organoids Reveal Mechanisms of Disease in Podocyte Development. *Stem Cells*. 2017. No. 35. P. 2366-2378.

10. Little M.H. Mammalian kidney development: principles, progress, and projections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012. No. 4.; URL: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/4/5/a008300.short> (30.10.2020).

ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ И СПОСОБЫ ЕЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Павлов В.М., Григоренко Н.Ю., Николаев В.А., Джумалиева Л.А.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России – ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский» университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, направление подготовки «Биология», Волгоград, e-mail: v.m.pavlov29@gmail.com

Нейропатическая боль поражает до 7-8% европейского населения, а у 5% людей оно может быть тяжелым. Более 60% пациентов, страдающих нейропатической болью, в настоящее время получают неадекватную фармакотерапию. Для лечащих врачей выявление нейропатической боли является трудной задачей, связанно это с тем, что не все пациенты могут описать свои ощущения, характерные для этого патологического состояния. Несмотря на то что проблеме изучения хронических болевых синдромов при различных заболеваниях нервной системы посвящено большое число исследований, многие вопросы патогенеза и лечения нейропатической боли остаются неясными.

Под нейропатической болью подразумевают боль, возникающую при органическом поражении различных отделов нервной системы, ответственных за контроль и проведение болевых ощущений. Нейропатическая боль может быть связана с аномальными ощущениями, называемыми дизестезией или болью от обычно не болезненных стимулов (аллодиния) [1]. Данный вид боли может иметь непрерывный и/или эпизодический (пароксизмальный) характер.

Нейропатическая боль может возникать в результате расстройств периферической нервной системы или центральной нервной системы (головного и спинного мозга). Таким образом, нейропатическую боль можно разделить на периферическую нейропатическую боль, центральную нейропатическую боль или смешанную (периферическую и центральную) нейропатическую боль.

Основной причиной появления нейропатической боли является повреждение периферического, либо центрального отдела соматосенсорной системы. Для данной болезни характерно отсутствия эффектов от простых и комбинированных анальгетиков, длительное изнурительное течение болезни, наличие таких феноменов, как дизестезия, аллодиния, гипералгезия, парестезия. К развитию нейропатических болевых синдромов приводят различные повреждения периферической нервной системы: инфекционные заболевания, интоксикации, метаболические нарушения, травмы периферических нервов и сплетений, их сдавления. Основными причинами возникновения центральных болей служат травмы спинного и головного мозга, ишемические и геморрагические инсульты, различные демиелинизирующие заболевания [2]. Повреждение центральной и периферической нервной системы не всегда приводит к развитию нейропатической боли, необходимо ее взаимодействие с аномальной нейрональной пластичностью, которая приводит к повышению возбудимости ноцицептивной системы и снижению активности антиноцицептивной системы [3].

Этиологическая/анатомическая классификация нейропатической боли [4]:

1. Периферические, очаговые или мультифокальные болезненные нейропатии;
2. Периферические, генерализованные болезненные нейропатии (полинейропатии);
3. Болевые нейропатии при поражении ЦНС.

Патология периферических расстройств, вызывающих нейропатическую боль, преимущественно включает в себя мелкие немиелинизированные волокна С и миелинизированные волокна А [5]. Периферическая нейропатическая боль, вероятно, станет более распространенной из-за старения населения планеты, увеличения заболеваемости сахарным диабетом и увеличения числа раковых заболеваний, а также вследствие химиотерапии, которая затрагивает все сенсорные волокна). Периферические нейропатические болевые расстройства можно подразделить на те, которые имеют генерализованное (обычно симметричное) распределение, и те, которые имеют очаговое распределение. К наиболее клинически значимым болезненным генерализованным периферическим нейропатиям относятся те, которые связаны с сахарным диабетом, предиабетом и другими метаболическими нарушениями.

Центральные механизмы нейропатической боли включают в себя ряд основных путей. Ноцицепция обычно передается полисинаптическим путем через спинной мозг и вверх по спиноталамическому тракту в таламус, а затем в кору головного мозга. Так как при нейропатической боли нейроны чувствительны, глия активируется и происходит потеря тормозного тонууса. Во время нейропатической боли глия становится «активированной», что приводит к высвобождению белков, модулирующих нервную активность.

Непростой задачей является перевод знаний с доклинических наблюдений на животных моделях на новые методы таргетной лекарственной терапии в клинике [6]. Различия наблюдаются между поведенческими тестами животных и особенностями нейропатической боли человека. Для получения животных моделей нейропатической боли используют хирургические повреждения спинного мозга, черепных и периферических сенсорных нервов, такие как перевязка, сужение или рассечение частей или ветвей нервов [7]. Доклинические модели центральной нейропатической боли немногочисленны, и большинство из них прибегают к механическим или химическим повреждениям позвоночника.

Невропатическая боль обычно изучается после явного повреждения периферического нерва, вызванного частичной перевязкой седалищного нерва, хронической травмой сужения, травмой периферического нерва, манжетой седалищного нерва или шадящей травмой нерва.

Эти модели животных демонстрируют повышенную чувствительность к внешним раздражителям, обычно к механическим раздражителям, оцениваемым с помощью волосков фон Фрея (для измерения тактильной чувствительности), но могут также включать повышенную чувствительность к тепловым раздражителям (особенно холодовым) [7].

Животные не могут самостоятельно отчитываться о болевых ощущениях, что делает оценку степени и тяжести боли серьезной проблемой, присущей всем моделям боли животных. Поэтому был разработан ряд поведенческих тестов для оценки тяжести и прогрессирования боли у животных. Большинство из этих поведенческих тестов измеряют латентность выхода или бегства от теплового или механического стимула; более длительная латентность приравнивается к более высокому ноцицептивному порогу. Обычно используемые тесты, такие как тест «хвост-щелчок» или тест «хвост-погружение», отражают спинально-опосредованные ноцицептивные реакции. Тест на движение хвостом – Tail flick test. Чаще всего интенсивный световой луч фокусируется на хвосте животного, и запускается таймер. Когда животное убирает хвост, таймер останавливается, и записанное время

(латентность) является мерой порога боли. Другие нерелективные измерения боли включают в себя взвешивание (при котором анализируется распределение между лапами / походкой), мониторинг животных в клетке на предмет аномального поведения (например, измененной двигательной активности или груминга) и тесты в открытом поле. Животные также могут быть подвергнуты тестам на свободный выбор (кондиционирование места, тесты на бегство от места), которые коррелируют продолжающуюся боль с процессами вознаграждения [7].

Список литературы

1. IASP Taxonomy – IASP [Электронный ресурс]. URL: <https://web.archive.org/web/20150113000208/http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Neuropathicpain> (дата обращения: 21.12.2020).
2. Watson J.C., Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes // Mayo Clinic Proceedings. 2016. № 3 (91). P. 372–385.
3. Баринев А.Н., Ахмеджанова Л.Т., Махинов К.А. Алгоритмы диагностики и лечения невропатической боли при поражении периферической нервной системы // Русский медицинский журнал. 2016;24(3):154-162.
4. Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment // Lancet Neurology. 2010;9(8):807-19.
5. Finnerup N.B. [и др.]. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice // Pain. 2016. № 8 (157). P. 1599–1606.
6. Сендрякова В.Н., Брагина М.В., Коваленко Н.В., Кавалерова Д.А., Букатин М.В. Современные проблемы экспериментальной онкологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 1-1. С. 117-118.
7. Burma N.E. [и др.]. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation // Journal of Neuroscience Research. 2017. № 6 (95). P. 1242–1256.

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНОТИПА ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА В ПРОБАХ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Полякова А.А., Зарипова А.А.,
Ищенко Ю.А., Просвирова К.А.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России – ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, направление подготовки «Биология», Волгоград,
e-mail: anna.polyakova.99.99@mail.ru

В данной статье представлены обобщённые сведения, касающиеся распространения вируса, который при инфицировании вызывает заболевание, носящее название лихорадки Западного Нила. В тексте статьи приведено краткое описание ареала, в котором происходит распространение вируса во всём мире и, в частности, – на территории Российской Федерации. Обзорно показаны методы выявления генотипа данного вируса в пробах различного биологического материала.

Методы выявления генотипа вируса лихорадки Западного Нила в пробах биологического материала.

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – природноочаговая летне-осенняя арбовирусная

инфекция, которая протекает у человека в виде острого лихорадочного заболевания с симптомами общей интоксикации, головными и мышечными болями, часто с развитием менингита и менингоэнцефалита [1].

Вирус Западного Нила (ВЗН, *West Nile virus*) принадлежит к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, антигенному комплексу вирусов японского энцефалита (*Japanese encephalitis virus group*). По принятой в Российской Федерации классификации патогенных биологических агентов ВЗН относят к вирусам II группы патогенности. ВЗН является возбудителем природно-очаговой арбовирусной инфекции с трансмиссивным механизмом передачи, называемой лихорадкой Западного Нила (ЛЗН). Клинические проявления ЛЗН варьируют от гриппоподобного синдрома до развития тяжелых осложнений в форме менингита и менингоэнцефалита. Летальность при ЛЗН, в зависимости от иммунного статуса заболевших, составляет от 4 до 10% [2].

Результаты клинико-морфологического анализа показали, что заболевание ЛЗН протекает преимущественно в гриппоподобной форме (66,7%), а также в более тяжелой менингеальной форме (33,3%). Срок инкубационного периода варьирует от 3 до 17 дней. Заболевание сопровождается снижением иммунитета и распространенными васкулитами во всех органах и системах, в результате возникают множественные очаги повреждения (дистрофии и некрозы). Клинически это проявляется в виде геморрагической сыпи, конъюнктивита, лимфаденопатии, увеличении печени и селезенки, также могут наблюдаться явления миокардита, гепатита, гломерулонефрита, пневмонии [3].

В России болезнь впервые была зарегистрирована в 1997 г., первая крупная вспышка произошла в 1999 г., когда заболели более 400 человек. Случаи были зарегистрированы на территории Волгоградской области и Краснодарского края. За 15 лет инфекция распространилась по всему югу страны [4].

Ареалы ВЗН занимают огромные территории в пределах экваториального, тропического и умеренного климатических поясов в Африке, Европе, Америке, Азии и Австралии. В России ареал распространения ВЗН охватывает территории юга европейской части, регионы Сибири и Дальнего Востока [2].

В 2019 г. отмечено снижение заболеваемости (463 случая): в странах ЕС – 410 случаев заражения, на территории граничащих с ними государств – 53 случая, также было зарегистрировано 50 случаев смерти. Летальность составила 11%. По опубликованным данным, на всей территории Южной, Восточной и Центральной Европы циркулируют 1 и 2 генотипы вируса Западного Нила (ВЗН) с доминированием 2 генотипа [5].