

тощина крысам. На протяжении всего периода развития СД1 у крыс исследуют количество глюкозы крови (считается, что можно говорить о стойком развитии СД1 у крыс при концентрации глюкозы более 150 ммоль/л) [5], гликированный гемоглобин (HbA1c не зависит от физических нагрузок, приема пищи или суточных колебаний глюкозы, по его концентрации можно судить о среднем содержании глюкозы в крови за последние 8–12 недель), массу тела, выраженность полиурии, полифагии, полидипсии, наличие трофических поражений.

Помимо этого изучают структурные нарушения в паренхиме внутренних органов морфологическими методами. Для этого животных, выведенных из исследования лишают еды на 12-часовой период, умерщвляют, извлекают поджелудочную железу, которую затем фиксируют в растворе Буэна. Состояние островков Лангерганса поджелудочной железы и их функциональную активность оценивают на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Тимус, селезёнку и почки каждого животного фиксируют в 10% формалине, затем готовят парафиновые срезы и окрашивают гематоксилином и эозином для последующего выявления и оценки степени тяжести структурных нарушений в органах [6].

Вывод

Приведенные данные не отражают весь спектр разработанных на сегодняшний день моделей СД1. Количество моделей постоянно растет, но они недостаточно изучены. При этом следует учитывать, что каждая экспериментальная модель воссоздает лишь определенные звенья патогенеза СД1 и не имеет полного соответствия с развитием и течением этого заболевания у человека. Поэтому продолжаются работы по модификации имеющихся и созданию новых более совершенных моделей, наиболее полно отражающих изменения, присущие СД1 у человека.

Список литературы

1. Лебедев Т.Ю. Актуальные вопросы клиники и диагностики внутренних болезней. М.: Книга по Требованию, 2012. 3 с.
2. World Health Organization 2019 Classification of diabetes mellitus. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 19.12.2022).
3. Vito Lampasona, Daniela Liberati, Islet Autoantibodies. DOI: 10.1007/s11892-016-0738-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112957/> (дата обращения: 19.12.2022).
4. Ярмолинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа. DOI: 10.17816/JOWD682109-118.
5. Brian L Furman. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. DOI: 10.1002/cpz1.78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905609/> (дата обращения: 19.12.2022).
6. Каркищенко Н.Н. Создание биомодели сахарного диабета 1-го типа. URL: <http://www.scbmt.ru/mag/metodrek-model-sd1.pdf> (дата обращения: 19.12.2022).

СТРУКТУРА ГЕНОМА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИРУСА СИНДБИС

Петрова М.И., Бузулуцкая Е.И., Шукшанцева Т.С., Рябоштан П.Ф.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, e-mail: mashapetrovabk12@mail.ru

Многочисленные важные с медицинской точки зрения вирусы представляют собой альфа-вирусы, которые представляют собой РНК-содержащие вирусы, способные быстро адаптироваться к новым переносчикам и хозяевам благодаря высокой генетической пластичности и скорости мутаций, характерным для РНК-содержащих вирусов. Вирус Синдбиса принадлежит к роду Alphavirus семейства *Togaviridae*. Вирусы перед передачей позночным реплицируются в членистоногих переносчиках, таких как комары. Эти вирусы циркулируют среди диких животных и иногда вызывают крупные вспышки среди людей. Способность этих инфекционных агентов вызывать заболевания у человека связана с эпидемиологическими и экологическими факторами, генетикой хозяина, а также изменениями вирусной генетики.

Структура генома вируса Синдбис

Геном вируса Синдбис, как и других альфа-вирусов, представлен односпиральной РНК положительной полярности. Общая длина генома 11 730 нуклеотидов и включает 5'-концевую структуру кэпа и 3'-поли(А)-хвост. Геном кодирует две отдельные открытые рамки считывания, разделенные короткой некодирующей последовательностью. 5'- область геномной РНК кодирует четыре неструктурных белка (NSP1-NSP4), полимеразного комплекса, участвующего в транскрипции и репликации вирусной РНК, тогда как 3'-область, субгеномная 26S РНК, транслируется в структурные белки С, Е3, Е2, 6К и Е1. РНК представляет собой одну 42S цепь [1].

Особенности строения генома и способ формирования вирионов обеспечивают возможность использования Синдбис в качестве генных векторов для прикладных генно-инженерных разработок [2, 3].

Инфицирование и размножение вируса Синдбис на клеточном уровне

Жизненный цикл альфавируса начинается с прикрепления вируса к рецепторам на поверхности клетки-хозяина. После прикрепления вирус проникает в клетку посредством рецепторопосредованного эндоцитоза в ямках, покрытых кластрином, где низкий рН вызывает дестабилизацию гетеродимеров Е1-Е2. Впоследствии происходит тримеризация Е1 и экспонируются его слитые пептиды. Вирусная и эндосомальная мембраны сливаются, нуклеокапсидное ядро разбирается и высвобождается в цитоплазму

клетки-хозяина. Неструктурные белки первоначально транслируются с полноразмерной геномной РНК и ответственны за репликацию и образование комплементарной минус цепочечной РНК, которая служит матрицей для дальнейшего синтеза положительно цепочечной РНК. Белок NSP1, обладающий РНК-метилтрансферазной активностью, важен для копирования вирусной РНК и инициации синтеза минус-цепочечной РНК [8]. Область NSP2 кодирует домены геликазы и протеазы, NSP4 представляет собой вирусную РНК полимеразу. NSP3 участвует в процессе транскрипции на ранней стадии инфекции, но роль еще недостаточно изучена. NSP3 с амфифизином важен для стимуляции репликации вирусной РНК.

Субгеномная мРНК синтезируется из полноразмерной промежуточной минус цепочечной РНК на более позднем этапе инфекции, а трансляция мРНК продуцирует структурные белки. Сначала транслируется капсидный белок С, а сборка вновь синтезированной геномной РНК и капсида образует нуклеокапсид. Вирусные мембранные гликопротеины E1 и рЕ2 собираются в эндоплазматическом ретикулуме и расщепляются сигнальной. рЕ2 расщепляется фурином в аппарате Гольджи, после чего гетеродимеры E1-E2 переносятся на плазматическую мембрану. На плазматической мембране нуклеокапсид взаимодействует с цитоплазматической частью E2, образуя оболочку, вирион отпочковывается от мембраны [4].

Клинические особенности вируса Синдбис

Инкубационный период точно не установлен. Обычно болезнь развивается спустя несколько суток после посещения территорий с обилием летающих комаров. Определение времени и места экспозиции с возбудителем затруднено, он находится в пределах 2-9 суток.

Продромальные симптомы слабо выражены, сводятся к появлению у части больных недомогания, слабости, боли в лобной части головы, миалгии, реже – головокружения и ощущения тошноты. Доминирующими признаками являются боли в суставах, болезненность при движении и появление сыпи. У подавляющего числа пациентов высыпания возникают почти одновременно с недомоганием или даже до развития общетоксического синдрома. Сыпь развивается в среднем в первые-третьи сутки у 70-75% заболевших, у остальной части больных – на протяжении недели, вплоть до 12-го дня от момента появления недомогания.

Лихорадка не является заметным признаком, ее регистрировали у 23-41% больных.

В острой фазе болезни тотальный характер представляет суставная патология: затрагиваются все суставные поверхности, начиная от голеностопных и кончая суставами шейных позвонков, лопаток, запястьев, коленных и локтевых, пальцев рук и ног [9].

В целом болезнь протекает легко, через 3-14 суток она заканчивается полным выздоровлением у большинства больных. Вакцины от вируса Синдбис в настоящее время не существует.

Клинически подозреваемая инфекция Синдбис требует лабораторного подтверждения. Лабораторные тесты на альфавирусы доступны в нескольких странах и в основном основаны на серологических анализах, выявляющих антитела IgM и IgG, включая иммуноферментный анализ, тест ингибирования гемагглютинации, тесты нейтрализации, непрямую иммунофлуоресценцию или иммуноблоттинг.

Антитела IgM обнаруживаются в течение восьми дней, а антитела IgG в течение 11 дней с момента появления симптомов. IgM-антитела могут сохраняться у страдающих хроническими артритом 5-6 месяца и даже до 3 лет. Антитела иммуноглобулина G остаются обнаруживаемыми на всю жизнь. Положительный IgG с отрицательным результатом теста IgM является признаком предшествующего иммунитета [10].

Заключение

Из-за патогенности для человека и способности передаваться в густонаселенных районах, вирусы могут вызывать широко распространенные и серьезные вспышки. Широкое распространение и тяжесть клинического течения заболеваний, вызываемых арбовирусами, привлекают все большее внимание медицинской науки. Поэтому проблема лекарственной терапии альфавирусных инфекций заслуживает серьезного внимания. Лабораторная диагностика вируса Синдбис в настоящее время основана на серологии. Для выявления Синдбис был разработан одноэтапный ОТ-ПЦР-анализ. Этот новый анализ специфичен и чувствителен для обнаружения Синдбис.

Список литературы

1. Go Y.Y., Balasuriya U.B., Lee C.K. Зоонозные энцефалиты, вызванные арбовирусами: передача и эпидемиология альфавирусов и флавивирусов // *Clin Exp Vaccine Res.* 2014. С. 58-77. DOI: 10.7774/cevr.2014.3.1.58.
2. Фролов И., Хоффман Т.А., Прагай А.В. и др. Векторы экспрессии на основе альфавируса: стратегии и приложения // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1996. № 93 (21). С. 11371-11377.
3. Ненашева В.В., Ковалева Г.В., Урываев Л.В. и др. Усиленная экспрессия гена trim 14 подавляла размножение вируса Sindbis и модулировала транскрипцию большого количества генов врожденного иммунитета // *Иммунологические исследования.* 2015. Т. 62(3). С. 255-262.
4. Strauss J.H., Strauss E.G. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution // *Microbiol.Rev.* 1994. Sep. 58(3). P. 491-562.
5. Neuvonen M., Kazlauskas A., Martikainen M., Hinkkanen A., Ahola T., Saksela K. SH3 domain mediated recruitment of host cell amphiphysins by alphavirus nsP3 promotes viral RNA replication // *PLoS Pathog.* 2011. Nov. 7(11). P. e1002383.
6. Хубалец З. Вирусы, переносимые комарами, в Европе // *Паразитол. Резолюция* 103. 2008. Доп. 1. С. 529-543.
7. Лундстром Й.О., Пфеффер М. Филогеография вируса Sindbid и эволюционная история вируса Sindbis // *Трансмиссивные и зоонозные болезни.* 2010. № 10. С. 889-907.

8. Ahola T., Kaariainen L. Reaction in alphavirus mRNA capping: formation of a covalent complex of nonstructural protein nsP1 with 7-methyl-GMP // Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 1995. Jan 17. № 92(2). P. 507-511.

9. Kurkela S., Manni T., Myllynen J. et al. Clinical and laboratory manifestations of Sindbis virus infection: prospective study: Finland, 2002-2003 // J. Infect. Dis. 2005. Vol. 191. № 11. P. 1820-1829.

10. Лундстрём Й.О., Пфеффер М. Филогеографическая структура и эволюционная история вируса Синдбиса // Трансмиссивные и зоонозные болезни. 2010.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ИНДУЦИРОВАННОГО В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Рашимова А.Д., Дегтева Н.М.,
Мустафаева Г.М., Сириус В.В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет», Волгоград,
e-mail: nastasiarashimova@gmail.com

Воспалительная реакция наступает в течение нескольких минут в ответ на флогогенные агенты и может длиться до нескольких дней, пока патологическое состояние не будет устранено и ткань не восстановится. Этот процесс известен как острая воспалительная реакция, которая контролируется и самоограничивается посредством активации противовоспалительных механизмов для поддержания тканевого гомеостаза.

Если течение воспаления после острого периода приобретает затяжной характер, воспаление становится хроническим. Это состояние длится от нескольких дней до нескольких лет и может быть локальным, ограниченным местом острой реакции, или системным.

Воспалительный процесс включает в себя:

Индукторы воспаления, флогогенные агенты, которые запускают воспалительную реакцию;

Сенсоры, такие как макрофаги, тучные клетки и дендритные клетки, которые стимулируют выработку химических медиаторов в ответ на индукторы;

Медиаторы, среди которых цитокины – являются межклеточными мессенджерами, которые в первую очередь действуют локально на ткани-мишени с очень быстрым ответом;

Ткани-мишени, где медиаторы вызывают воспалительную реакцию до нейтрализации флогогенных факторов.

Медиаторы воспаления включают цитокины, гетерогенную группу полипептидов, белков и гликопротеинов, которые опосредуют клеточную сигнализацию и коммуникацию между клетками иммунной системы, а также между иммунными клетками и другими тканями и органами. В ответ на флогогенные агенты подмножество цитокинов, называемых провоспалительными цитокинами, секретируется различными типами клеток, например, активированными моноцитами/макрофагами, Т-хелперными клетками, и тучными клетками, чтобы вызвать воспаление

и активировать врожденные иммунные клетки в очаге воспаления.

При секреции в небольших количествах провоспалительные цитокины действуют локально. При секреции в гораздо больших количествах может произойти “перетекание” цитокинов из воспаленной ткани в систему кровообращения. Как следствие, уровни циркулирующих цитокинов, которые в физиологических условиях находятся в пиколярном диапазоне, увеличиваются в 1000 раз во время воспалительной реакции [1,2].

Маркеры воспаления

IL-6 является ключевым цитокином при определении острого системного воспаления различного генеза, однако при развитии хронического системного воспаления он в большинстве случаев, доминируя над IL-10, заметно уступает по чувствительности или примерно соответствует TNF-α и IL-8.

IL-10 при остром системном воспалении наряду с IL-6 является ключевым цитокиновым показателем, характеризует противовоспалительное звено системной воспалительной реакции (СВР), его высокие концентрации (> 25 пг/мл) являются критерием тяжести процесса.

К показателям СВР «первого плана» при хроническом системном воспалении из исследованных цитокинов следует отнести TNF-α и IL-8. Эти цитокины у большинства пациентов с патологиями наряду с IL-6 вносят наибольший вклад в формирование интегральных показателей СВР. При остром же варианте системного воспаления ответ со стороны TNF-α даже при критических для жизни состояниях сравнительно невелик. В несколько меньшей степени эта закономерность характерна для IL-8.

В целом по чувствительности для диагностики СВР как при острых, так и при хронических патологиях IL-1β существенно уступает другим исследуемым провоспалительным цитокинам – IL-6, IL-8, TNF-α [3].

Моделирование СФА индуцированного воспаления

Морские свинки считаются более подходящими моделями для изучения различных воспалительных и инфекционных заболеваний человека, чем мыши и крысы. В экспериментальной части используют самок беспородных морских свинок массой 200-250 г (возраст 3-4 недели). Для создания экспериментальных групп животных раствор полного адьюванта Фрейнда (СФА) в количестве 50, 100 или 200 мл вводят под кожу в заднюю лапу в районе стопы. Морским свинкам контрольной группы вводят 200 мкл натрий-фосфатного буфера (PBS). Через 1 день после инъекции СФА, а затем каждые 3-4 дня измеряют ширину дистальной части плюсны обеих задних лап. Измерения ширины дистального района плюсны обеих задних лап показали,