

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(26)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 21,75. Уч.-изд. л. 13,99.
Зак. 81.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызинов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силян (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 2(26)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Величко, С.Л. Ачинович, Ю.В. Бондарева**
Морфологические аспекты в диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидных желез (обзор литературы) 6
- Б.О. Кабешев**
Серебро и нанотехнологии при профилактике развития инфекции области хирургического вмешательства 13
- В.М. Мицура**
Последствия перенесенной инфекции COVID-19 и возможности реабилитации пациентов с пост-ковидным синдромом 22
- Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова**
Сахарный диабет и глаукома: взаимосвязи патогенетических механизмов развития заболеваний 28

Медико-биологические проблемы

- О.Е. Клементьева, А.С. Лунёв, К.А. Лунёва, Г.Г. Шимчук**
Дифференциальная визуализация злокачественных и доброкачественных процессов с использованием фторированного тимидина у лабораторных животных 38
- В.А. Лемеш, В.Н. Кипень, М.В. Богданова, А.А. Буракова, А.Г. Булгак, А.В. Байда, О.В. Зотова, М.А. Кругликова, О.И. Добыш, В.И. Сакович**
Метилирование ДНК в образцах буккального эпителия человека в связи с определением возраста 44
- В.П. Невзоров, Т.М. Буланова, В.В. Пырву**
Математическая модель изменения состояния здоровья населения и демографии в едином территориально-временном пространстве 53
- Е.С. Пашинская**
Экспрессия сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* при токсоплазмозе во время развития экспериментальной глиомы 63

Reviews and problem articles

- A.V. Velichko, S.L. Achinovich, Y.V. Bondareva**
Morphological aspects in the diagnosis of adenoma and parathyroid hyperplasia (literature review) 6
- B. Kabeshev**
Silver and nanotechnologies in modification of suture material for prevention of surgical site infection 13
- V.M. Mitsura**
Long-term consequences of COVID-19 infection and the rehabilitation options for patients with post-covid syndrome 22
- E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova**
Diabetes mellitus and glaucoma: interrelations of pathogenetic mechanisms of disease development 28

Medical-biological problems

- O.E. Klement'eva, A.S. Lunev, K.A. Luneva, G.G. Shimchuk**
Differential visualization of malignant and benign processes using fluorinated thymidine in laboratory animals 38
- V.A. Lemesh, V.N. Kipen, M.V. Bahdanava, A.A. Burakova, A.G. Bulgak, A.V. Bayda, O.V. Zotova, M.A. Kruglikova, O.I. Dobysh, V.I. Sakovich**
DNA methylation in human buccal epithelium samples in determining age 44
- V.P. Nevzorov, T.M. Bulanova, V.V. Pyrvu**
Mathematical model of change of a state of health of the population and demography in uniform territorial and time space 53
- E.S. Pashinskaya**
Expression of survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and anti-oncogene *TP53* in toxoplasmosis during the development of experimental glioma 63

Н.Л. Проскурякова, А.В. Симаков, Т.М. Алферова К вопросу сочетанного действия ионизирующей радиации и вредных факторов на организм человека	70	N.L. Proskuryakova, A.V. Simakov, T.M. Alferova To the question of the combined effect of ionizing radiation and harmful factors on the human body	
М.Н. Стародубцева, И.А. Челнокова, А.Н. Шклярора, Е.В. Цуканова, О.В. Шаховская, Н.И. Егоренков, Н.Н. Веялкина Наноархитектоника и наномеханические свойства поверхности эритроцитов человека и мыши линии BALB/c после облучения цельной крови рентгеновским излучением в дозе 0,5 Гр	77	M.N. Starodubtseva, I.A. Chelnokova, A.N. Shklyarova, A.U. Tsukanava, O.V. Shakhovskaya, N.I. Yegorenkov, N.N. Veyalkina Nanoarchitectonics and nanomechanical properties of the surface of human and mouse erythrocytes of the BALB/c line after irradiation of whole blood with x-ray radiation at a dose of 0,5 Gy	
Д.А. Чечетин Динамика антропометрических показателей позвоночника и стоп в процессе реабилитационных мероприятий при нарушениях осанки у детей	85	D.A. Chechetin Dynamics of anthropometric indicators of spine and feet during the process of rehabilitation measures for children posture disorders	
Клиническая медицина		Clinical medicine	
О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, В.К. Байрашева, Я.А. Боровец, Ю.И. Ярец, Я.Л. Навменова, Е.П. Науменко, Т.В. Мохорт Кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина: клинико-инструментальная оценка структурно-функциональных показателей сердца и сердечных маркеров у пациентов с СД 2 типа	91	V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, V.K. Bayrasheva, Ya.A. Borovets, Yu.I. Yarets, Ya.L. Navmenova, E.P. Naumenka, T.V. Mokhort Cardioprotective effects of empagliflozin and vildagliptin: clinical and instrumental assessment of structural and functional parameters of the heart and cardiac markers in patients with diabetes type 2	
В.В. Гарькавенко Клинико-демографическая характеристика пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и эффективность их хирургического лечения в Красноярском крае	99	V.V. Gar'kavenko Clinical and demographic characteristics of patients with primary open-angle glaucoma and the efficiency of their surgical treatment in Krasnoyarsk region	
С.Л.Зыблев, С.В.Зыблева, Л.Е.Коротаева Цитокиновый профиль реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде	105	S. Zyblev, S. Zybleva, L. Korotaeva Cytokine profile in kidney transplant recipients in the early postoperative period	
Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, А.А. Давтян, В.В. Кореньков, О.В. Щербатых Психофизиологическая адаптация двух пациентов с острой лучевой болезнью и лейкозом, пострадавших в аварии на ЧАЭС	111	N.A. Metlyaeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, A.A. Davtyan, V.V. Korenykov, O.V. Shcherbatykh Psychophysiological adaptation of two patients with acute radiation sickness and leukemia affected in the accident at Chernobyl NPP	

Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Д.В. Луцкович, М.В. Белевцев

Оценка влияния перинатальных и интранатальных факторов на количество копий ТРЭК/КРЕК у недоношенных новорожденных

121

В.В. Татчихин

Клинические результаты хирургического лечения пациентов при раке оррофарингеальной области

128

Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, В.Н. Мартинков
Биологические свойства *Staphylococcus aureus*-продуцентов биопленки, выделенных из раневого отделяемого пациентов

134

Обмен опытом

Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов

Современный взгляд на эпидемиологию, классификацию и генетику закрытоугольной глаукомы

144

А.Ю. Бушманов, Н.А. Богданенко, В.А. Ратников

Метрологическое обеспечение и стандартизация основных направлений деятельности ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России в области радиобиологии, радиационной и химической защиты и безопасности, радиационного и дозиметрического контроля, медико-биологической безопасности неионизирующих излучений

153

Л.П. Зайцева, В.Н. Беляковский, Д.М. Лось, В.В. Похожай

Способы стандартизации цитологического исследования клеточного осадка мочи

159

Ю.И. Рожко, И.А. Глушнёв, Н.А. Ребенок, А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев

Оригинальные авторские идеи в сфере лечения глаукомы (обзор изобретений по базам патентов)

165

E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M. V. Stegantseva, I.E. Guryanova, D.V. Lutsckovich, M.V. Belevtsev

Assessment of the Influence of Perinatal and Intranatal Factors on the Number of TREC/KREC Copies in Premature Infants

V.V. Tatchikhin

Clinical results of surgical treatment of patients with oropharyngeal cancer

Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, V.N. Martinkov

Biological properties of *Staphylococcus aureus* – biofilm producers isolated from wound swabs from patients

Experience exchange

N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov

Modern aspects of epidemiology, classification and genetics of angle-closure glaucoma

A.Yu. Bushmanov, N.A. Bogdanenko, V.A. Ratnikov

Metrological support and standardization of the main activities of State research center Burnasyan Federal medical biophysical center of Federal medical biological agency in the field of radiobiology, radiation and chemical protection and safety, radiation and dosimetric control, medical and biological safety of non-ionizing radiation

L.P. Zaitsava, V.N. Belyakovski, D.M. Los, V.V. Pohozhay

Ways to standardize the cytological examination of urine cell sludge

Yu.I. Razhko, I.A. Glushnev, N.A. Rebenok, A.V. Kuroyedov, A.Yu. Brezhnev

Original author's ideas in field of glaucoma treatment (review of inventions from patent databases)

ЭКСПРЕССИЯ СУРВИВИНА (*BIRC5*), ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (*ErbB-2/HER2-Neu*), ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (*VEGF*) И АНТИОНКОГЕНА *TP53* ПРИ ТОКСОПЛАЗМОЗЕ ВО ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОМЫ

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Беларусь

В статье описаны результаты, полученные при изучении экспрессии сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* при токсоплазмозе во время развития экспериментальной глиомы.

Исследования проводились на самках крыс линии Wistar. Первая серия была «контролем с опухолью» – забор биоптатов опухоли и печени на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е и 49-е сутки развития опухоли.

Вторая серия была направлена на выяснение вопроса о влиянии *T. gondii* на изменение уровня экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* во время воспроизведения экспериментального канцерогенного процесса в зависимости от срока развития токсоплазм. Крыс заражали перорально в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку) на 7-е сутки после введения опухолевых клеток глиомы *S6 in situ*. Животных выводили из эксперимента по графику: на 14-е сутки развития глиомы (7-е сутки после инвазии), 21-е сутки развития опухоли (14-е сутки после инвазии), 28-е сутки развития опухоли (21-е сутки после инвазии), 35-е сутки развития глиомы (28-е сутки после инвазии), 42-е сутки развития опухоли (35-е сутки после инвазии) и 49-е сутки развития глиомы (42-е сутки после инвазии) и проводили забор материала (опухоль, печень).

Выявлено, что инвазия в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на самку) животного во время развития опухоли приводит к повышению экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu* в биоптатах опухоли и печени, забранных на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки развития паразита по сравнению с незараженными животными с опухолью.

Заражение самок крыс с глиомой в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на самку) приводит к снижению экспрессии антионкогена *TP53* в тканях глиомы и печени самок крыс по сравнению с незараженными животными с опухолью.

Ключевые слова: экспрессия, сурвивин (*BIRC5*), эпидермальный фактор роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*), антионкоген *TP53*, токсоплазма, крысы

Введение

Известно, что любой процесс в организме млекопитающего находится под генным контролем. Протоонкогены – это обычные гены, которые могут стать онкогенами под воздействием различных факторов физи-

ческой, химической или биологической природы. Большинство протоонкогенов кодируют белки, которые ответственны за регуляцию клеточного роста и дифференцировку. Протоонкогены часто вовлечены в пути передачи сигнала и регуляцию митоза.

К онкогенам относятся гены, продукты экспрессии которых могут стать причиной стимуляции возникновения новообразований. Изменения генетического материала, вызывающие активацию онкогенов, увеличивают шанс к видоизменению нормальной клетки в раковую. В таком перерождении клетки могут участвовать многие факторы внешней среды вирусной, инфекционной и инвазионной природы.

Сурвивин (*BIRC5*) относится к белкам, а именно ингибиторам апоптоза. Этот процесс блокируется в опухолевых клетках и они выживают, размножаются [1, 2].

Семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста является основным среди всех ангиогенных факторов и участвует в новообразовании сосудов [3]. В первичных опухолевых узлах легкого, щитовидной железы, почки, молочной железы, яичника, шейки матки, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, а также метастатических узлах фиксируется повышенная экспрессия *VEGF*.

В состав семейства тирозинкиназных рецепторов *ERBB* входит *ErbB-2/HER2-Neu*, который играет важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Амплификация и экспрессия этого гена коррелируют с прогностическими параметрами, такими как поздняя стадия заболевания, метастазирование в лимфатические узлы, низкая степень дифференцировки опухоли, высокий митотический индекс, анеуплоидность, отсутствие эстрогеновых рецепторов [4].

Что касается *TP53*, основной функцией белка *TP53* является выполнение роли транскрипционного фактора генов, а также репарация (ДНК-экзонуклеаза). Показано, что нарушение функции гена *TP53*, сопровождающееся снижением его активности, может приводить к развитию опухолей, и фиксируется в большинстве случаев злокачественных новообразований [6].

На данный момент в зарубежной литературе встречаются статьи, которые отражают роль протист в канцерогенезе, но они малочисленны [7-10].

Токсоплазмоз относится к распространенным инвазионным заболеваниям человека и животных. Основным местом локализации паразита является головной мозг, сердечная мышца млекопитающего, глаза, в которых образуются некротические участки, кисты, фиксируются поражения головного и спинного мозга, глаз и мышц [11].

Ali M.I. et al. при определении серопревалентности *T. gondii* у 120 онкологических пациентов, получающих химиотерапию (60 с гематологическими злокачественными новообразованиями и 60 с опухолями солидных органов), показали, что антитела IgG найдены в 66,7% и 9,2% случаев соответственно. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями имели более высокую серопозитивность к IgG, чем пациенты с опухолями солидных органов (40% против 26,7%). Авторы подчеркивают, что токсоплазмозная инвазия является угрозой для онкологических больных [12-14].

Вопрос о том, каков механизм взаимодействия паразитов и опухолей, являются ли паразиты в тех или иных случаях фактором прогрессии бластомогенеза и можно ли предотвратить возникновение новых случаев рака, проводя своевременную диагностику, лечение и профилактику паразитозов, изучен недостаточно. На данный момент не выявлено, может ли токсоплазма вызывать увеличение экспрессивности протоонкогенов при бластомогенном процессе и оказывать влияние на антионкоген, контролирующий клеточные процессы в эксперименте. Встречающиеся в современной научной литературе данные только отдаленно предполагают то или иное воздействие. Аналогичных или прототипных исследований нет.

Цель – оценить изменение экспрессии сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* при токсоплазмозе во время развития экспериментальной глиомы.

Материал и методы исследования

Эксперимент выполняли на 120 самках крыс линии Wistar массой 200 г. Для достижения цели осуществляли проведение определения экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами – β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* путем ПЦР-анализа тканей крыс с глиомой *S6 in situ*, воспроизведенной по авторской методике (контроль с опухолью, первая серия). Забор биоптатов (опухоль и печень) проводили после умерщвления животных под воздействием эфирного наркоза на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е и 49-е сутки развития опухоли.

Во второй серии выясняли вопрос о влиянии *T. gondii* на изменение уровня экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* во время воспроизведения экспериментального канцерогенного процесса в тканях 60 самок крыс. Крыс заражали перорально в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку) на 7-е сутки после введения опухолевых клеток глиомы *S6 in situ* [15]. Животных выводили из эксперимента под воздействием эфирного наркоза по графику: на 14-е сутки развития глиомы (7-е сутки после инвазии), 21-е сутки развития опухоли (14-е сутки после инвазии), 28-е сутки развития опухоли (21-е сутки после инвазии), 35-е сутки развития глиомы (28-е сутки после инвазии), 42-е сутки развития опухоли (35-е сутки после инвазии) и 49-е сутки развития глиомы (42-е сутки после инвазии) и проводили забор материала (опухоль и печень).

Оценку изменения экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов

(*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* в опухоли и печени проводили основываясь на инструкциях по применению для определения кДНК транскрипции методом Real-Time PCR. Результат нормализованной экспрессии рассчитывали с учетом соотношения кДНК анализируемых генов (*BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI 1*, *VEGF* и *TP53*) к кДНК референсных генов («гены домашнего хозяйства») β -актину (*ACTB*) и *GAPDH*.

Учитывали «относительную экспрессию», которая отражает различия интенсивности экспрессии определенного гена по отношению к генам «домашнего хозяйства».

Различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test) и считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты исследования

У животных с глиомой (серия №1) в тканях опухоли экспрессия *BIRC5* к 14-м суткам эксперимента составила 0,513 относительных единиц (95% ДИ: 0,430-0,595), на 21-е сутки – 0,493 относительных единиц (95% ДИ: 0,400- 0,585), на 28-е сутки – 0,416 (95% ДИ: 0,326-0,505), 35-е сутки – 0,478 (95% ДИ: 0,329-0,628), 42-е сутки – 0,489 (95% ДИ: 0,374-0,605), 49-е сутки – 0,472 (95% ДИ: 0,409-0,536) относительных единиц. В печени экспрессии гена сурвивина не выявлено.

Экспрессия *VEGF* в тканях опухоли к 14-м суткам составила 0,199 относительных единиц (95% ДИ: 0,109-0,289), на 21-е сутки – 0,231 относительных единиц (95% ДИ: 0,119-0,342), на 28-е сутки – 0,322 (95% ДИ: 0,176-0,468), 35-е сутки – 0,267 (95% ДИ: 0,203-0,331), 42-е сутки – 0,439 (95% ДИ: 0,371-0,508), 49-е сутки – 0,412 (95% ДИ: 0,338-0,486) относительных единиц.

Уровень *VEGF* в печени к 14-м, 21-м, 28-м суткам отмечен на уровне 0,006 (95% ДИ: 0,001-0,011) относительных единиц, на 35-е сутки – 0,008 (95% ДИ: 0,002-0,014), 42-е и

49-е сутки – 0,006 (95% ДИ: 0,001-0,011) относительных единиц.

Экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* в ткани глиомы серии «контроль с опухолью» на 14-е сутки составила 0,343 относительных единиц (95% ДИ: 0,258-0,427), к 21-м суткам – 0,353 относительных единиц (95% ДИ 0,265-0,441), к 28-м суткам – 0,276 относительных единиц (95% ДИ: 0,241-0,311), 35-м суткам – 0,358 относительных единиц (95% ДИ: 0,287-0,429), к 42-м суткам – 0,349 относительных единиц (95% ДИ: 0,301-0,398), к 49-м суткам – 0,342 относительных единиц (95% ДИ: 0,288-0,396). В печени животных экспрессии *ErbB-2/HER2-Neu* не выявлено.

Уровень экспрессии TP53 в биоптатах опухоли отмечен в количестве 0,260 относительных единиц к 14-м суткам развития глиомы (95% ДИ: 0,198-0,323), к 21-м суткам – 0,297 относительных единиц (95% ДИ 0,248-0,346), к 28-м суткам – 0,330 относительных единиц (95% ДИ: 0,273-0,388), 35-м суткам – 0,351 относительных единиц (95% ДИ: 0,289-0,413), к 42-м суткам – 0,469 относительных единиц (95% ДИ: 0,402-0,537), к 49-м суткам – 0,405 относительных единиц (95% ДИ: 0,341-0,468).

Показатель выраженности изучаемого антионкогена в печени животных первой серии к 14-м суткам составил 0,029 относительных единиц (95% ДИ: 0,021-0,038), к 21-м суткам – 0,029 относительных единиц (95% ДИ 0,019-0,040), к 28-м суткам – 0,025 относительных единиц (95% ДИ: 0,013-0,038), 35-м суткам – 0,025 относительных единиц (95% ДИ: 0,014-0,037), к 42-м суткам – 0,019 относительных единиц (95% ДИ: 0,011-0,028), к 49-м суткам – 0,019 относительных единиц (95% ДИ: 0,010-0,027).

В образцах второй серии (инвазия в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного, 10000 тахизоитов на самку) в тканях глиомы к 14-м суткам ее развития (7-е сутки после инвазии) была зафиксирована экспрессия сурвивина (*BIRC5*) на уровне 0,810 относительных единиц (95% ДИ: 0,774-0,847), на 21-е сут-

ки развития опухоли (14-е сутки после инвазии) – 0,857 относительных единиц (95% ДИ: 0,835-0,879), на 28-е сутки развития опухоли (21-е сутки после инвазии) – 0,934 относительных единиц (95% ДИ: 0,888-0,979), на 35-е сутки развития глиомы (28-е сутки после инвазии) – 0,844 относительных единиц (95% ДИ: 0,812-0,877), на 42-е сутки развития опухоли (35-е сутки после инвазии) – 0,825 относительных единиц (95% ДИ: 0,791-0,858) и на 49-е сутки развития глиомы (42-е сутки после инвазии) – 0,805 относительных единиц (95% ДИ: 0,767-0,842).

В печени самок крыс экспрессия сурвивина к 14-м суткам после введения опухолевых клеток глиомы C6 *in situ* (7-е сутки после инвазии) отмечалась на уровне 0,367 относительных единиц (95% ДИ: 0,327-0,407), к 21-м суткам развития опухоли (14-е сутки после инвазии) – 0,455 относительных единиц (95% ДИ: 0,418-0,493), на 28-е сутки развития опухоли (21-е сутки после инвазии) – 0,317 относительных единиц (95% ДИ: 0,314-0,321), на 35-е сутки развития глиомы (28-е сутки после инвазии) – 0,251 относительных единиц (95% ДИ: 0,212-0,289), на 42-е сутки развития опухоли (35-е сутки после инвазии) – 0,229 относительных единиц (95% ДИ: 0,198-0,260) и на 49-е сутки развития глиомы (42-е сутки после инвазии) – 0,209 относительных единиц (95% ДИ: 0,207-0,211).

При анализе данных, полученных от животных серии «контроль с опухолью» и результатов второй серии (заражение в дозе 10000 тахизоитов на 1 г массы тела крысы) выявлен достоверный рост экспрессии гена (*BIRC5*) на всех сроках развития токсоплазм в тканях опухоли и печени ($p=0,0051$).

Оценка результата экспрессии *VEGF* в опухолевой ткани самок крыс второй серии показала, что на 14-е сутки эксперимента (7-е сутки после заражения животных) она составила 0,386 (95% ДИ: 0,278-0,494) относительных единиц, к 21-м суткам (14-е сутки после инвазии) – 0,542

(95% ДИ: 0,477-0,607), к 28-м суткам (21-е сутки после инвазии) – 0,752 (95% ДИ: 0,743-0,760), к 35-м (28-е сутки после заражения) – 0,844 (95% ДИ: 0,820-0,868), к 42-м суткам (35-сутки после инвазии) – 0,740 (95% ДИ: 0,691-0,790), к 49-м суткам (42-сутки после инвазии) – 0,702 (95% ДИ: 0,660-0,743) относительных единиц.

В биоптатах печени экспрессия исследуемого гена была на 14-е сутки забора материала (7-е сутки после заражения животных) 0,318 (95% ДИ: 0,314- 0,321) относительных единиц, к 21-м суткам (14-е сутки после инвазии) – 0,426 (95% ДИ: 0,422-0,430), к 28-м суткам (21-е сутки после инвазии) – 0,310 (95% ДИ: 0,287-0,333), к 35-м (28-е сутки после заражения) – 0,253 (95% ДИ: 0,039-0,468), к 42-м суткам (35-сутки после инвазии) – 0,223 (95% ДИ: 0,166-0,280), к 49-м суткам (42-сутки после) – 0,356 (95% ДИ: 0,290-0,422) относительных единиц.

Анализ данных показал, что экспрессия *VEGF* достоверно превышает результаты животных серии «контроль с опухолью» на всех сроках развития паразита в опухоли и печени ($p=0,0051$).

В ткани глиомы экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* на 14-е сутки забора материала (7-е сутки после заражения животных) составила 0,533 (95% ДИ: 0,505-0,562) относительных единиц, к 21-м суткам (14-е сутки после инвазии) – 0,562 (95% ДИ: 0,526-0,597), к 28-м суткам (21-е сутки после инвазии) – 0,590 (95% ДИ: 0,543-0,638), к 35-м (28-е сутки после заражения) – 0,677 (95% ДИ: 0,635-0,720), к 42-м суткам (35-сутки после заражения) – 0,755 (95% ДИ: 0,744-0,765), к 49-м суткам (42-сутки после) – 0,818 (95% ДИ: 0,771-0,865) относительных единиц.

Уровень экспрессии исследуемого гена в печени крыс к 14-м суткам забора материала (7-е сутки после заражения) составил 0,218 (95% ДИ: 0,195-0,242) относительных единиц, к 21-м суткам забора материала (14-е сутки после заражения животных) – 0,315 (95% ДИ: 0,311-0,318), к 28-м (21-е сутки после заражения животных) –

0,385 (95% ДИ: 0,347-0,423), к 35-м (28-е сутки после заражения животных) – 0,451 (95% ДИ: 0,389-0,512), к 42-м суткам (35-е сутки после заражения животных) – 0,518 (95% ДИ: 0,469-0,567), к 49-м (42-е сутки после заражения животных) – 0,492 (95% ДИ: 0,435-0,548) относительных единиц.

Выявлено, что экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* достоверно выше результатов экспрессии незараженных животных с глиомой на всех сроках развития токсоплазм во всех изучаемых образцах ($p=0,0051$).

В тканях глиомы экспрессия антионкогена *TP53* к 14-м суткам исследования (7-е сутки после заражения животных) отмечалась на уровне 0,215 (95% ДИ: 0,212-0,217) относительных единиц, к 21-м суткам (14-е сутки после инвазии) – 0,179 (95% ДИ: 0,150-0,208) относительных единиц, к 28-м суткам (21-е сутки после инвазии) – 0,120 (95% ДИ: 0,090-0,150), к 35-м (28-е сутки после заражения) – 0,091 (95% ДИ: 0,064-0,118), к 42-м суткам (35-сутки после заражения) – 0,063 (95% ДИ: 0,052-0,075), к 49-м суткам (42-сутки после заражения) – 0,046 (95% ДИ: 0,028-0,063) относительных единиц.

В печени уровень экспрессии *TP53* на 14-е сутки эксперимента (7-е сутки после заражения животных) достиг 0,173 (95% ДИ: 0,134-0,213) относительных единиц, к 21-м суткам (14-е сутки после инвазии) – 0,239 (95% ДИ: 0,206-0,272) относительных единиц, к 28-м суткам (21-е сутки после инвазии) – 0,077 (95% ДИ: 0,070-0,084), к 35-м (28-е сутки после заражения) – 0,065 (95% ДИ: 0,055-0,076), к 42-м суткам (35-сутки после заражения) – 0,070 (95% ДИ: 0,055-0,085), к 49-м суткам (42-сутки после заражения) – 0,019 (95% ДИ: 0,014-0,024) относительных единиц.

При сравнении с серией «контроль с опухолью» выявлено достоверное отличие экспрессии антионкогена в сторону снижения в ткани глиомы. Анализ экспрессии гена в печени самок крыс показал, что сначала шло повышение силы экспрессии, а с 21-х, 35-х и 28-х суток – ее падение ($p \leq 0,05$).

Результат впервые проведенного исследования показал, что паразитирование токсоплазм может играть весомую роль в прогрессии бластомогенных процессов за счет усиления экспрессии протонкогенов, а возникающие при этом процессы могут приводить к агрессивным последствиям. Инициация различных патологических процессов за счет механического, химического, мутагенного влияния, ингибиции иммунной системы может привести к прогрессии канцерогенных процессов. Это доказывает выявленное в эксперименте изменение выраженности генов сурвивина (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu* и *TP53*.

Вывод

Инвазия в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного во время развития опухоли приводит к повышению экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu* в биоптатах опухоли и печени по сравнению с незараженными животными с опухолью.

Заражение самок крыс с глиомой в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на самку) приводит к снижению экспрессии антионкогена *TP53* в тканях глиомы, легких, печени, селезенки, головного мозга самок крыс по сравнению с незараженными животными с опухолью.

Библиографический список

1. Генные механизмы возникновения раковых опухолей / В.М. Семенов [и др.] // Здоровоохранение HELTHCARE. – 2017. – №7. – С. 38-47.
2. Li, F. Cancer therapeutics using survivin *BIRC5* as a target: what can we do after over two decades of study? / F. Li, I. Aljhdali, X. Ling // J Exp Clin Cancer Res. – 2019. Vol. 22, № 38(1). – P. 368.
3. Vascular endothelial growth factor (*VEGF*) – key factor in normal and pathological angiogenesis / CS. Melincovici [et al.] // Rom J Morphol Embryol. –

2018. – Vol. 59 (2). – P. 455-467.

4. Cancer vaccines co-targeting HER2/Neu and IGF1R / De Giovanni C [et al.] // Cancers (Basel). – 2019. – Vol. 11 (4). – P. 517.

5. Gli proteins: regulation in development and cancer / P. Niewiadomski [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8(2). – P. 147.

6. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas / LA. Donehower [et al.] // Cell Rep. – 2019. Vol. 28 (5). – P. 1370-1384.e5

7. *Trichomonas vaginalis* infection and prostate-specific antigen concentration: Insights into prostate involvement and prostate disease risk / M.E. Langston [et al.] // Prostate. – 2019. – Vol. 79, № 14. – P. 1622-1628.

8. High association of *Cryptosporidium* spp. infection with colon adenocarcinoma in Lebanese patients / M. Osman [et al.] // PLoS One. – 2017. Vol. 12, № 12. – e0189422.

9. Assessment of *Cryptosporidium parvum* infection in immunocompetent and immunocompromised mice and its role in triggering intestinal dysplasia / A. G. Abdou [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2013. Vol. 17, № 8. – P. e593-e600.

10. Bouzid, M. Risk factors for *Cryptosporidium* infection in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis // M. Bouzid, E. Kintz, P.R. Hunter // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2018. Vol. 12, № 6. – e0006553.

11. Пашинская, Е.С. Паразитирование токсоплазм и его некоторые медико-биологические аспекты (обзор литературы, часть 1) / Е.С. Пашинская, В.В. Побяржин, В.М. Семенов // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2018. – № 1 (19). – С. 14-24.

12. *Toxoplasma gondii* in cancer patients receiving chemotherapy: seroprevalence and interferon gamma level / Mona Ibrahim Ali [et al.] // J. Parasit. Dis. – 2019 – Vol. 43, № 3. – P. 464-471.

13. *Toxoplasma* modulates signature pathways of human epilepsy / H. M. Ngô [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 11496.

14. High *Toxoplasma gondii* Seropositivity among Brain Tumor Patients in Korea / Bong-Kwang Jung [et al.] // Korean J. Parasitol. – 2016. – Vol. 54, № 2. – P. 201-204.

15. Пашинская, Е.С. Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы С6 *in situ* / Е.С. Пашинская, В.В. Побяржин // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2019. – № 2 (22). – С. 50-55.

E.S. Pashinskaya

EXPRESSION OF SURVIVIN (*BIRC5*), EPIDERMAL GROWTH FACTOR (*ErbB-2/HER2-Neu*), VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (*VEGF*) AND ANTI-ONCOGENE *TP53* IN TOXOPLASMOSIS DURING THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL GLIOMA

The article describes the results obtained in the study of the expression of survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and *TP53* anti-oncogene in toxoplasmosis during the development of experimental glioma.

The studies were carried out on female Wistar rats. The first series was «control with tumor» taking biopsies of the tumor and liver on the 14th, 21st, 28th, 35th, 42nd and 49th days of tumor development.

The second series was aimed at elucidating the question of the effect of *T. gondii* on changes in the expression level of protooncogenes survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and *TP53* anti-oncogene in comparison with genes referenced β -actin (*ACTB*) and *GAPDH* during the reproduction of an experimental carcinogenic process depending on the period of development of *Toxoplasma*. Rats were infected orally at a dose of 50 tachyzoites per 1 g of animal body weight (10,000 tachyzoites per female) on the 7th day after *in situ* injection of C6 glioma tumor cells. The animals were removed from the experiment according to the schedule: on the 14th day of glioma development (7th day after invasion), 21st day of tumor development (14th day after invasion), 28th day of tumor development (21st day after invasion), 35th day of glioma development (28th day after invasion), 42nd day of tumor development (35th day after invasion) and 49th day of development of glioma (42nd day after invasion) and sampling material (tumor, liver).

It was revealed that invasion at a dose of 50 *Toxoplasma* tachyzoites per 1 g of body weight (10,000 tachyzoites per female) of an animal during tumor development leads to an increase in the expression of survivin (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu* in tumor and liver biopsies collected on the 7th, 14th, 21st, 28th, 35th, 42nd days of the development of the parasite in comparison with uninfected animals with a tumor.

Infection of female rats with glioma at a dose of 50 *Toxoplasma* tachyzoites per 1 g of body weight (10 000 tachyzoites per female) leads to a decrease in the expression of the *TP53* anti-oncogene in the tissues of glioma, lungs, liver, spleen, and brain of female rats as compared to uninfected animals with a tumor.

Key words: expression, survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), vascular endothelial growth factor (*VEGF*), anti-oncogene *TP53*, toxoplasma, rats

Поступила 06.05.21