

БИОХИМИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ И ТОЛСТОЙ КИШКЕ КРЫС ПОСЛЕ ИНОКУЛЯЦИИ ДНК/РНК ВИРУСОВ



¹О. Е. Кузнецов, ²В. М. Цыркунов, ¹А. В. Шуриберко, ²О. Б. Островская, ³С. Ш. Керимова, ¹О. В. Горчакова

¹Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

³Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Гродно, Беларусь

Введение. Характерная особенность опухолевых заболеваний, ассоциированных с вирусами, – длительный латентный период продолжительностью несколько лет.

Цель исследования – провести мониторинг биохимических, иммунологических и морфологических изменений в печени и толстой кишке после инокуляции крысам линии Wistar ДНК/РНК вирусов.

Материал и методы. Цель реализована на 52 взрослых самцах крыс линии Wistar (средняя начальная масса 210,1±14,9 г), находящихся на стандартном рационе питания и свободном доступе к пище и воде, путем инокуляции в брюшную полость ДНК/РНК вирусов. Мониторинг биохимических, иммунологических и морфологических показателей, отражающих состояние печени и толстой кишки, проведен через 30, 112 и 224 дня после введения генетического материала вирусов.

Результаты. Мониторинг лабораторных и морфологических показателей после инокуляции ДНК/РНК вирусов животным показал, что в течение 30-224 суток происходят изменения биохимических, иммунологических и морфологических показателей, характеризующих процессы ускорения апоптоза и нарушения клеточного цикла.

Биохимическими маркерами повреждения печени и толстой кишки после инокуляции животным ДНК/РНК являются показатели АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ, мочевины, креатинина, билирубина, альбумина, холестерина и микроэлементов – магния, фосфора, железа, кальция ($p < 0,05$). Установлена зависимость в изменении концентрации антител к протеинам клеточного цикла (*bcl-2*, *p53*, *pRb1*, *NF1*) от длительности воздействия вирусной ДНК/РНК. Морфологическими признаками повреждения печени при инокуляции ДНК/РНК вирусов были: наличие нейтрофилов и эозинофилов в синусоидах, белковая зернистая дистрофия и полиморфизм ядер гепатоцитов; в ткани кишки – инфильтрация плазматическими клетками, эозинофилами и лимфоцитами с наличием множественных лимфоидных фолликулов на разных уровнях собственной и мышечной пластинки с лимфоидной гиперплазией, эозинофильные скопления без дегрануляции с проникновением в поверхностный эпителий и в мышечную пластинку слизистой (эозинофильный колит).

Заключение. Существенные изменения в ткани печени и ткани кишечника происходят при введении в организм животных ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1/2 типа и ВГВ. Вероятные признаки предонкогенной трансформации – наличие инфильтрирующих нейтрофилов в синусоидах печени и лимфоидной гиперплазии в стенке толстой кишки.

Ключевые слова: животные, печень, кишечник, ДНК/РНК вирусов, клеточный цикл, метаболизм.

BIOCHEMICAL, IMMUNOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AND LARGE INTESTINE OF RATS AFTER INOCULATION OF DNA/RNA VIRUSES

¹A. E. Kuzniatsou, ²V. M. Tsyrcunov, ¹A. V. Shuriberko, ²O. B. Ostrovskaya, ³S. S. Kerimova, ²O. V. Gorchakova

¹Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the NAS of Belarus, Grodno, Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

³Grodno Regional Clinical Pathological Bureau, Grodno, Belarus

Background. A characteristic feature of tumor diseases associated with viruses is a long latent period lasting several years.

Objective. To monitor biochemical, immunological and morphological changes in the liver and large intestine after inoculation of Wistar rats with DNA/RNA viruses.

Material and methods. The goal was realized on 52 adult male Wistar rats (average initial weight 210.1±14.9 g), on a standard diet and free access to food and water, by inoculating the abdominal cavity with DNA/RNA viruses. The monitoring of biochemical, immunological and morphological parameters reflecting the condition of the liver and large intestine was carried out 30, 112 and 224 days after the introduction of the genetic material of the viruses.

Results. The monitoring of laboratory and morphological parameters after inoculation of DNA/RNA viruses into the animals showed that within 30-224 days there occur noticeable changes in biochemical, immunological and morphological parameters characterizing the processes of apoptosis acceleration and cell cycle disruption in the liver and large intestine.

Biochemical markers of damage to the liver and large intestine after inoculation of animals with DNA/RNA are the values of AST, ALT, ALP, LDH, urea, creatinine, bilirubin, albumin, cholesterol as well as those of microelements – magnesium, phosphorus, iron, calcium ($p < 0,05$). A dependence was established between the change in the concentration of antibodies to cell cycle proteins (bcl-2, p53, pRb1, NF1) and the duration of exposure to viral DNA/RNA. Morphological signs of liver damage due to inoculation of DNA/RNA viruses are: the presence of neutrophils and eosinophils in the sinusoids, protein granular degeneration and polymorphism of hepatocyte nuclei; in the intestinal tissue – infiltration with plasma cells, eosinophils and lymphocytes with the presence of multiple lymphoid follicles at various levels of the lamina propria and muscular plate with lymphoid hyperplasia, eosinophilic accumulations without degranulation with penetration into the surface epithelium and into the muscular lamina of the mucosa (eosinophilic colitis).

Conclusion. Significant changes in liver tissue and intestinal tissue occur when DNA of EBV, CMV, HSV type 1/2 and HBV is introduced into the animal body. Probable signs of pre-oncogenic transformation are: the presence of infiltrating neutrophils in the sinusoids of the liver and that of lymphoid hyperplasia in the wall of the large intestine.

Keywords: rats, liver, large intestine, DNA/RNA viruses, cell cycle, metabolism

Автор, ответственный за переписку:

Кузнецов Олег Евгеньевич, канд. биол. наук, доцент, ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1348-8688

Для цитирования: Биохимические, иммунологические и морфологические изменения в печени и толстой кишке крыс после инокуляции днк/рнк вирусов / О. Е. Кузнецов, В. М. Цыркунов, А. В. Шуриберко, О. Б. Островская, С. Ш. Керимова, О. В. Горчакова // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 2. С. 120-130. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-2-120-130>.

Corresponding author:

Kuzniatsou Aleh E., MD, PhD (Biology), Associate Professor, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1348-8688

For citation: Kuzniatsou AE, Tsyrukunov VM, Shuriberko AV, Ostrovskaya OB, Kerimova SS, Gorchakova OV. Biochemical, immunological and morphological changes in the liver and large intestine of rats after inoculation of DNA/RNA viruses. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(2):120-130. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-2-120-130>.

Введение

Установлено, что вирусы играют роль в возникновении опухолей у человека и у животных [1]. Характерная особенность опухолей, ассоциированных с вирусами, – длительный латентный период [2]. Реализация реакций организма при вирусных воздействиях происходит через систему клеточного цикла, направленность сдвигов которых определяется длительностью и силой действия ДНК/РНК вирусов [3, 4, 5]. Продолжительное вирусное воздействие создает угрозу стойкого нарушения гомеостаза с существенными изменениями иммунологических и биохимических показателей [6].

В геноме большинства ДНК- и РНК-содержащих вирусов есть гены, кодирующие белки, ответственные за превращение нормальной клетки в опухолевую. У животного, зараженного вирусом, не содержащим онкогена (вирусы лейкозов у мышей), латентный период возникновения новообразования может занять большую часть их жизни [7, 8].

В онкологии широко применяются животные модели для изучения эффективности и безопасности лекарственных средств, интерпретации результатов клинических и постклинических исследований, изучения биологии опухоли и механизмов противоопухолевого лечения. Несмотря на многообразие моделей, большинство из них реализуются под конкретную опухоль и рассчитаны на разработку специфических показателей [9].

На наш взгляд, важное направление научного поиска – мониторинг процессов начальной стадии онкотрансформации нормальных клеток организма методами биохимического, иммунологического и морфологического контроля, отражающими гомеостазиологический баланс между ростом и гибелью клеток в процессе их преобразования.

Цель исследования – провести мониторинг биохимических, иммунологических и морфологических изменений в печени и толстой кишке после инокуляции крысам линии Wistar ДНК/РНК вирусов.

Материал и методы

Выполнена экспериментальная модель на 52 взрослых самцах крыс линии Wistar с начальной массой $210,1 \pm 14,9$ г. В течение эксперимента крыс содержали в стандартных условиях вивария Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси: естественное освещение, температура $20-22^\circ\text{C}$, клетки типа «3Н». Питание и питье животные получали «ad libitum» (стандартная диета, обменная энергия – 3000 ккал). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике (протокол № 3 от 23.02. 2022) и соответствовало правилам лабораторной практики.

Животные были разделены на три группы. Первая (контрольная), состояла из интактных

животных (n=12). Животным 2-й (n=25) и 3-й (n=15) опытных групп методом внутривенного введения 1 раз в неделю в течение 10 недель проведены инокуляции ДНК цитомегаловируса (ЦМВ, 6 животных); вируса простого герпеса 1/2 типа (ВПГ 1/2, 6 животных); вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ, 6 животных); вируса гепатита В (ВГВ, 6 животных); РНК вируса гепатита С (ВГС, 6 животных); микст-инокуляция ДНК ЦМВ и ВЭБ (5 животных), ДНК ЦМВ и ВПГ1/2 (5 животных). Распределение животных по клеткам осуществлялось с учетом инокуляции вирусной ДНК/РНК.

После последнего введения ДНК/РНК инкубационный период составил 4 месяца (эквивалент 10 лет у человека). Взятие крови для мониторинга иммунологических и молекулярно-биологических показателей в группах осуществляли в нулевые (до введения), 30, 112 и 224-е сутки от начала эксперимента.

На этапах эксперимента животных подвергали эвтаназии: декапитация на 30-е сутки (5 животных из 2-й группы, одно животное из контрольной), 112 и 224-е сутки – 10 животных из 2-й группы, 4 животных из контрольной группы; 10 животных из 2-й группы, 15 животных из 3-й группы, 7 – из контрольной группы.

Выделяли пробы тканей печени (ТП), толстой кишки (ТК) и нативной ткани (НТ, контроль) для морфологического исследования, а также образцы крови для биохимического, иммунологического и молекулярно-биологического анализа. Образцы тканей сохраняли в формоловом альдегиде и жидком азоте. Образцы крови обрабатывали стандартным способом.

Среди биохимических показателей исследовались: железо (Fe), кальций (Ca), магний (Mg), фосфор (P), общий белок, общий билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерол, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), С-реактивный белок (СРБ), мочевины, триглицериды, альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ), альфа-амилаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), гаммаглобулинтранспептидаза (ГГТП). Исследование выполнено на анализаторе «BS-330» (Mindray, Китай), реагенты «Diasense» (Беларусь).

Определение концентрации антител к протеинам клеточного цикла NF1, p53, bcl-2 и pRb1 выполняли методом ИФА в образцах экстрактов ткани и сыворотки крови крыс (реагенты FineTest, Wuhan Fine Biological Technology, Китай; анализатор Mindray 96RA, Китай).

Вирусная ДНК/РНК получена при проведении диагностических исследований методом ПЦР из клинических образцов в отраслевой лаборатории молекулярной медицины УО «Гродненский государственный медицинский университет»

(разрешение на проведение работ с условно-патогенными микроорганизмами и патогенными патологическими агентами № 0001104 от 04.12.2020, выдано Министерством здравоохранения Республики Беларусь). Определение ДНК/РНК вирусов выполнено в образцах тканей и крови (n=140). Выделение ДНК/РНК проводилось согласно инструкциям (Promega, США; ДНК/РНК Сорб-В, Россия) в автоматическом режиме (RotorGene, Германия; АмплиСенс, Россия). ДНК/РНК вирусов вводились в концентрации $32,02 \pm 28,44$ мкг/мл на одно экспериментальное животное (0,5 мл; разведение – вода для инъекций, код АТХ-V07AB, ОАО «Борисовский ЗМП»). Крысы контрольных групп были интактны к вирусной ДНК/РНК на протяжении всего эксперимента. Разведения ДНК/РНК выполнены в асептических условиях ПЦР-бокса, оценка полученных концентраций ДНК/РНК выполнялась при помощи спектрофотометра SPECTROstar Nano MARS (BioPhotometer Германия).

Морфологический анализ образцов ТП и ТК выполняли методом световой микроскопии: срезы 3-6 мкм, окраска гематоксилин-эозином (АБРИС, Россия), микроскоп Leica (Германия), увеличение x400 / x1000 [10].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета статистических программ SPSS. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверным при $p < 0,05$. Распределение признака, отличного от нормального, отображалось в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q25%; Q75%]). Среди методов обработки использовали: среднее и среднее квадратическое отклонение; тест Манна-Уитни (U), коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

Масса животных увеличивалась вместе с возрастом наблюдаемых животных относительно начального веса ($p < 0,05$): интактные животные +16,3% к 30 суткам, +22,4% к 112 суткам и +52,3% к 224 суткам, в экспериментальной модели – +15,7%, +18,7% и +33,9%, соответственно. Достоверных различий массы животных в сравниваемых группах к 30 и 112-м суткам наблюдения не установлено ($p > 0,05$). К 224 суткам масса животных после инокуляции ДНК/РНК вирусов была меньше массы интактных животных ($p = 0,0001$).

Частота выявления ДНК/РНК вирусов в образцах крови, ТП и ТК экспериментальных животных в ходе эксперимента, представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, ДНК/РНК вирусов детектировалась в образцах крови и ткани животных к 30, 112 и 224-м суткам, причем по мере увеличения сроков наблюдения частота выявления

Таблица 1. – Частота выявления ДНК/РНК вирусов в образцах крови и тканей животных 2-й и 3-й групп в динамике эксперимента, абс/%**Table 1.** – Frequency of detection of DNA/RNA viruses in blood and tissue samples of animals of groups 2 and 3 in the dynamics of the experiment, abs/%

ДНК/РНК вирусов	n (20 животных)	Образец (сутки наблюдения)														
		Кровь (0)		Кровь (30)		Кровь (112-224)		ТП (30)		ТП (112-224)		ТК (30)		ТК (112-224)		
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
ВПГ 1/2	140	0	0	4	20	2	10	4	20	2	10	1	5	1	5	
ЦМВ		0	0	8	40	3	15	8	40	3	15	3	15	2	10	
ВЭБ		0	0	8	40	4	20	8	40	4	20	2	10	1	5	
ВГВ		0	0	2	10	0	0	2	10	0	0	0	0	0	0	0
ВГС		0	0	1	5	0	0	1	5	1	5	0	0	0	0	0
Микст		–	–	–	–	1	5	–	–	1	5	–	–	1	5	

Примечание: 0 сутки – интактные животные, до введения ДНК/РНК вирусов; ТК – ткань толстого кишечника, ТП – ткань печени.

ния ДНК/РНК снижалась. К концу эксперимента в крови сохранялись ДНК ВЭБ (20%) и ЦМВ (15%) в отличие от ДНК ВГВ и РНК ВГС, которые элиминировались. Важно отметить, что в ткани печени в этот же период наблюдения выявлялась та же ДНК/РНК, что и в крови. ТК, содержащая к 30-м суткам опыта в 40% ДНК ВЭБ и ЦМВ, к его завершению была контаминирована ДНК ЦМВ в 10% случаев. За период наблюдения 112-224 сутки ДНК микст-ЦМВ+ВЭБ выявлены в 1 образце крови и 2 образцах ткани животных (1 – ТП, 1 – ТК), что составило 5% случаев образцов крови и по 5% образцов ТП и ТК.

При оценке результатов биохимических исследований учитывались референтные значения для крыс линии Wistar, а также данные контрольной группы. Оценка биохимических показателей выполнена вне зависимости от вида введенной животным ДНК/РНК (табл. 2) [11].

Как следует из таблицы 2, результаты характеризовались однородными биохимическими сдвигами в исследуемых образцах в анализируемом временном промежутке. Концентрация триглицеридов в опытных группах была выше, чем в контроле к 30, 112 и 224-м дням наблюдения ($p=0,001$; $p=0,008$; $p=0,009$), что могло быть связано с изменением концентрации холестерина, концентрация которого после введения ДНК/РНК вирусов к 30, 112 и 224-м суткам была выше, чем в контроле, ($p=0,002$; $p=0,007$; $p=0,01$). Полагаем, что на увеличение холестерина могло повлиять снижение активности ключевого фермента катаболизма холестерина – 7-альфа-гидроксилазы, обусловленное продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [12]. Концентрация ЛПВП и ЛПНП в опытных группах не отличалась от референтных величин у животных контрольной группы.

Концентрация глюкозы в сыворотке крови опытных групп к 30-м суткам увеличилась в 2,2 раза ($p=0,00001$), однако к 112-м суткам произошло ее резкое снижение ($p=0,02$).

Известно, что при активации глюконеогенеза происходит интенсивное использование глюконогенных аминокислот и активация трансаминазных путей белкового обмена, сопровождающиеся повышением активности трансаминаз в ответ на действие разных антигенов [13, 14]. В нашем исследовании отмечено увеличение активности АлАТ по сравнению с контролем ($p=0,00003$), что указывало на лабильзацию клеточных мембран на фоне активации глюкозаламинового шунта. В этой же группе к 112 суткам наблюдался рост активности АсАТ ($p=0,0002$), а к 224 суткам отмечено снижение до уровня контроля.

Мочевина, проходя через мембраны клеток, оказывает протекторный эффект на биологические мембраны, ингибируя процессы ПОЛ, препятствуя выходу лизосомальных ферментов [15]. У крыс опытных групп концентрация мочевины увеличивалась максимально к 30-м суткам и, несмотря на снижение ($p=0,01$), сохранялась повышенной на 112 и 224-е сутки.

Креатинин, как тест, отражающий фильтрационную и выделительную функцию почек и в меньшей степени, чем мочевина, зависимый от уровня катаболизма, увеличивался к 30, 112 и 224-м суткам ($p=0,0004$).

По сравнению с контролем, у крыс опытной группы отмечалось снижение активности ЛДГ на протяжении всего эксперимента ($p=0,000001$).

В активности ЩФ, локализующейся в эпителии тонкой кишки, гепатоцитах, связанной с транспортом фосфора, после введения ДНК/РНК не отмечено изменений до 112-го дня наблюдения ($p=0,479$) [16]. Однако к 224-му дню произошло резкое ее снижение ($p=0,000001$).

Показатели концентрации общего белка в обеих группах во время эксперимента не имели достоверных различий ($p>0,05$). Уровень альбумина повышался к 30-м суткам, оставаясь повышенным к 112-м суткам ($p=0,001$) и снижался до контрольных значений к 224-му дню.

Таблица 2. – Биохимические показатели крови крыс до и после введения вирусной ДНК/РНК (Me [Q25%; Q75 %])**Table 2.** – Biochemical parameters of the blood of rats before and after the introduction of viral DNA/RNA (Me [Q25 %; Q75%])

Показатель	Сутки наблюдения							p
	0 – интактные	30 – интактные	30 – ДНК/РНК	112– интактные	112 – ДНК/РНК	224 – интактные	224 – ДНК/РНК	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Me [Q ₂₅ %; Q ₇₅ %]							
Общий белок, г/л	63,86 [61,80; 67,20]	64,56 [60,97; 66,01]*	68,62 [61,70; 68,71]	70,63 [62,80;70,71]*	69,46 [62,00; 67,10]	67,83 [61,50;68,18]*	71,56 [63,00; 71,78]	p ₀₋₃₀ =0,05
Альбумин, г/л	36,88 [35,40; 38,80]	39,61 [36,01; 39,69]*	54,59 [47,91; 61,14]	42,07 [37,08;42,18]*	48,11 [39,85; 49,70]	40,1 [37,12; 41,01]*	36,50 [32,74; 36,90]	p ₀₋₃₀ =0,006 p ₀₋₁₁₂ =0,001 p ₃₀₋₂₂₄ =0,009
Общий билирубин, мкмоль/л	19,95 [17,70; 21,70]	20,73 [18,10; 20,93]*	228,68 [168,15; 297,84]	22,37 [20,17; 22,50]*	213,41 [80,70; 227,95]	23,13 [20,91; 23,50]*	295,81 [111,12; 302,11]	p ₀₋₃₀ =0,009 p ₀₋₁₁₂ =0,003 p ₃₀₋₂₂₄ =0,006
Мочевина, ммоль/л	5,71 [5,13; 6,09]	5,92 [5,11; 6,13]*	9,37 [6,98; 10,44]	6,40 [5,80; 6,53]*	8,13 [5,34; 6,66]	6,23 [5,91; 6,93]*	7,08 [5,71; 7,18]	p ₀₋₃₀ =0,0106 p ₀₋₁₁₂ =0,046 p ₃₀₋₂₂₄ =0,006
Креатинин, мкмоль/л	49,83 [48,73; 50,71]	52,68 [49,18; 53,01]*	67,45 [55,62; 74,58]	56,38 [51,12; 56,90]*	64,22 [49,87; 71,67]	56,88 [50,88; 57,12]*	73,7 [58,20; 75,12]	p ₀₋₃₀ =0,0004 p ₀₋₁₁₂ =0,0009 p ₃₀₋₂₂₄ =0,008
Холестерол, ммоль/л	2,08 [1,93; 2,12]	2,13 [1,98; 2,15]*	3,94 [2,28; 4,01]	2,30 [1,99; 2,35]*	3,39 [2,00; 3,27]	2,01 [1,98; 2,11]*	2,8 [2,21; 2,96]	p ₀₋₃₀ =0,002 p ₀₋₁₁₂ =0,007 p ₀₋₂₂₄ =0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,16 [0,99; 1,19]	1,13 [0,98; 1,15]*	2,21 [1,95; 2,21]	1,19 [1,01; 2,19]*	2,01 [1,93; 2,02]	1,15 [1,00; 1,15]*	1,69 [1,13; 1,79]	p ₀₋₃₀ =0,001 p ₀₋₁₁₂ =0,008 p ₀₋₂₂₄ =0,009
ЛПВП, ммоль/л	1,01 [0,93; 1,07]	0,99 [0,91; 1,03]*	1,05 [0,93; 1,18]	1,10 [0,98; 1,12]*	1,10 [0,96; 1,43]	1,02 [0,92; 1,05]*	1,23 [1,04; 1,27]	p ₀₋₂₂₄ =0,02
ЛПНП, ммоль/л	0,28 [0,24; 0,31]	0,27 [0,24; 0,30]*	0,31 [0,31; 0,41]	0,29 [0,24; 0,30]*	0,33 [0,30; 0,40]	0,30 [0,25; 0,30]*	0,51 [0,40; 0,52]	p _{0/30/112-224} =0,007
Глюкоза, моль/л	6,42 [5,83; 6,98] (4,64-8,97)	6,02 [5,81; 6,32]* (4,72-8,88)	14,42 [9,97; 14,46] (6,45-21,40)	6,44 [5,83; 6,89]* (5,87-8,93)	8,81 [8,01; 9,22] (6,02-12,59)	6,34 [5,79; 6,99]* (4,89-8,91)	5,94 [3,93; 6,07] (5,27-6,93)	p ₀₋₃₀ =0,00001 p ₀₋₁₁₂ =0,00003 p ₃₀₋₁₁₂ =0,00001 p ₃₀₋₂₂₄ =0,00002 p ₁₁₂₋₂₂₄ =0,02
ГГТП, Ед/л	0,21 [0,14; 0,27]	0,20 [0,15; 0,25]*	36,02 [5,84; 18,60]	0,23 [0,15; 0,26]*	30,20 [4,80; 16,4]	0,24 [0,14; 0,24]*	2,81 [1,98; 3,01]	p ₀₋₃₀ =0,0005 p ₀₋₁₁₂ =0,00013 p ₀₋₂₂₄ =0,0001 p _{30/112-224} =0,0001
АлАТ, Ед/л	119,59 [105,00; 130,10]	118,45 [107,13; 129,10]*	171,82 [160,40; 183,84]	124,97 [107,50; 132,81]*	168,44 [160,90; 182,60]	122,08 [105,40; 124,50]*	173,05 [164,20; 179,50]	p ₀₋₃₀ =0,00003 p ₀₋₁₁₂ =0,00001 p ₀₋₂₂₄ =0,00002
АсАТ, Ед/л	194,95 [178,40; 202,70]	182,15 [168,15; 200,34]*	257,10 [231,21; 274,20]	197,98 [180,20; 205,10]*	250,50 [228,80; 259,00]	188,67 [179,10; 196,40]*	194,18 [180,12; 202,20]	p ₀₋₃₀ =0,0002 p ₀₋₁₁₂ =0,0006 p _{30/112-224} =0,01
АсАТ / АлАТ	1,63	1,53*	1,49	1,58*	1,48	1,54*	1,12	референт: 1,33±0,42
ЩФ, Ед/л	22,81 [18,90; 28,40]	24,01 [18,97; 29,18]*	24,31 [19,91; 26,71]	25,75 [19,30; 27,15]*	18,78 [4,30; 14,20]	22,85 [17,60; 28,12]*	3,93±2,2 [2,01; 4,18]	p _{0/112} =0,009 p _{0/224} =0,000001
Альфа-амилаза, Ед/л	1436,93 [1371,10; 1501,20]	1406,68 [1366,77; 1512,59]*	1659,87 [1528,20; 1701,10]	1503,99 [1401,12; 1546,21]*	1639,16 [1570,20; 1681,90]	1493,72 [1382,13; 1502,36]*	1187,2 [1109,22; 1238,45]	p ₀₋₃₀ =0,00001 p ₀₋₁₁₂ =0,000001 p ₃₀₋₂₂₄ =0,0002 p _{30/112-224} =0,01

Продолжение таблицы 2 на странице 125

Продолжение таблицы 2, начало на странице 124

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЛДГ, Ед/л	3473,42 [3244,19; 3727,93]	3003,24 [2989,11; 3197,15]	1559,48 [1221,28; 2118,12]	3238,33 [3238,12; 3541,5]	1760,07 [1432,27; 2240,70]	3083,28 [2901,25; 3161,23]	1144,38 [1014,15; 1221,28]	$p_{0-30}=0,00001$ $p_{0-112}=0,000001$ $p_{0-224}=0,000001$ $p_{30/112-224}=0,006$
Железо (Fe), мкмоль/л	1,89 [1,85; 2,01]	2,03 [1,92; 2,02]	7,02 [5,31; 8,09]	1,96 [1,86; 1,99]	7,05 [5,24; 8,34]	1,98 [1,88; 2,03]	11,01 [6,84; 12,03]	$p_{0-30}=0,00001$ $p_{0-112}=0,000001$ $p_{0-224}=0,00001$ $p_{30/112-224}=0,005$
Кальций (Ca), ммоль/л	0,31 [0,28; 0,34]	0,33 [0,31; 0,34]	1,27 [0,74; 1,27]	0,35 [0,29; 0,34]	1,01 [0,37; 0,43]	0,35 [0,30; 0,35]	0,49 [0,38; 0,51]	$p_{0-30}=0,006$ $p_{0-112}=0,018$ $p_{0-224}=0,02$ $p_{30/112-224}=0,005$
Магний (Mg), ммоль/л	0,14 [0,07; 0,11]	0,13 [0,05; 0,14]	0,72 [0,28; 0,63]	0,15 [0,07; 0,015]	0,54 [0,13; 0,35]	0,12 [0,05; 0,11]	0,08 [0,03; 0,05]	$p_{0-30}=0,019$ $p_{0-112}=0,049$ $p_{0-224}=0,001$ $p_{30/112-224}=0,008$
Фосфор (P), ммоль/л	2,16 [2,11; 2,21]	2,21 [2,15; 2,22]	3,77 [3,61; 3,97]	2,40 [2,13; 2,39]	3,64 [3,58; 3,87]	2,18 [2,12; 2,19]	1,37 [0,96; 1,41]	$p_{0-30}=0,0001$ $p_{0-112}=0,0001$ $p_{0-224}=0,00001$ $p_{30/112-224}=0,005$
СРБ, мг/мл	0,028 [0,01; 0,04]	0,026 [0,01; 0,06]	0,036 [0,01; 0,04]	0,030 [0,01; 0,04]	0,046 [0,01; 0,10]	0,003 [0,002; 0,004]	0,03 [0,01; 0,03]	$p_{0-112}=0,04$

Примечание: «0» – до введения ДНК/РНК вирусов, «30-112/224» – сутки после введения ДНК/РНК вирусов; * - в сравнении с группой «0» – интактные ($p>0,05$)

Концентрация общего билирубина у животных в опытной группе выше, чем у интактных животных, на протяжении всего эксперимента ($p=0,009$).

Активность ГГТП на фоне введения ДНК/РНК вирусов увеличивалась более чем в 100 раз и сохранялась на протяжении всего времени наблюдения ($p=0,0005$). К 224-му дню концентрация фермента в опытной группе снизилась, оставаясь выше контрольных значений в 10 раз ($p=0,0001$).

Альфа-амилаза, являясь кальций-зависимым ферментом, как и уровень кальция, в опытных группах животных в динамике имела рост активности на 13,4% ($p=0,00001$), кальций – на 75,5% ($p=0,006$) [17].

Метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии, а свободные ионы железа могут присутствовать в низких концентрациях [18]. В опытных группах после введения ДНК/РНК вирусов концентрация железа увеличивалась более чем в 5,8 раза ($p=0,00001$).

Магний – универсальный поставщик энергии и кофактор ферментативных реакций, необходимый для превращения креатинфосфата в АТФ на этапах синтеза белка [19, 20]. К 112-м суткам его концентрация повышалась в 3,8 раза ($p=0,019$), к 224-му дню его уровень оказался ниже в 1,75 раза относительно контрольной группы ($p=0,001$).

Концентрация в крови фосфора, зависящая от состояния печени, после инокуляции ДНК/РНК увеличивалась и сохранялась на протяже-

нии 112 суток, отличаясь от контроля ($p=0,0001$). К 224-м суткам концентрация фосфора в организме животных была ниже контроля ($p=0,00001$).

Концентрация СРБ, как регулятора процесса удаления из организма биоактивных лизофосфолипидов и жирных кислот, в опытной группе увеличилась на 30, 112 и 224-е сутки и отличалась от контроля к 112-м суткам ($p=0,04$) [21].

При оценке концентрации антител к протеинам p53, bcl-2, pRb1 и NF1 в сыворотке крови у животных на этапе «до» введения ДНК/РНК установлены референтные величины данных показателей: p53 = $3,97 \pm 3,08$ нг/мл; bcl-2 = $7,19 \pm 5,27$ нг/мл; pRb1 = $0,229 \pm 0,089$ нг/мл; NF1 = $823,1 \pm 124,52$ пг/мл. Стоит отметить, что данные значения у интактных животных не различались на протяжении эксперимента ($p>0,05$) и не зависели от возраста ($r = 0,101$, $p = 0,48$).

Результаты оценки концентраций антител к протеинам в сыворотке крови и ткани животных представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, как и в случае оценки биохимических параметров крови, концентрации антител к протеинам p53, bcl-2, pRb1 и NF1 не зависели от вида инокулированной ДНК/РНК. Уровни антител к p53, bcl-2, pRb1 и NF1 у интактных животных отличались от показателей в образцах крови, ТП и ТК животных, которым вводилась вирусная ДНК/РНК, а также от показателей в нативной ткани печени (НТП) и толстой кишки (НТК), что доказывает влияние вирусной ДНК/РНК на клеточный цикл ($p<10^{-5}$).

Таблица 3. – Концентрации антител к протеинам p53, bcl-2, pRb1 и NF1 в образцах сыворотки крови и ткани экспериментальных животных (Me [Q25 %; Q75 %])

Table 3. – Concentrations of antibodies to proteins p53, bcl-2, pRb1 and NF1 in samples of blood serum and tissue of experimental animals (Me [Q25 %; Q75 %])

Группа, сутки	Показатель (материал)	Концентрации антител к рецепторам протеинов клеточного цикла, Me [Q25%; Q75%]			p
		Me	Q25 %	Q75 %	
Группа 2 – (ДНК/РНК), кровь (p _в) – 112 сутки	p53, нг/мл (кровь)	6,18	3,19	16,45	p _{и-в} =0,008
	bcl-2, нг/мл (кровь)	26,36	16,14	31,51	p _{и-в} =0,00001
	pRb1, нг/мл (кровь)	2,30	0,901	4,110	p _{и-в} =0,000001
	NF1, пг/мл (кровь)	1109,91	647,499	3890,108	p _{и-в} =0,007
Группа 2 – (ДНК/РНК), кровь (p _в) – 224 сутки	p53, нг/мл (кровь)	16,14	9,291	19,761	p _{и-в} =0,0007
	bcl-2, нг/мл (кровь)	31,50	25,860	38,145	p _{и-в} =0,000001
	pRb1, нг/мл (кровь)	4,01	3,278	4,322	p _{и-в} =0,0000001
	NF1, пг/мл (кровь)	3200,00	2544,08	5805,92	p _{и-в} =0,0009
Группа 2 – (ДНК/РНК), ткань печени (p _{тп}) – 112 сутки	p53, нг/мл (ТП)	13,88	11,500	18,500	p _{тп-нтк} =0,00098
	bcl-2, нг/мл (ТП)	23,03	17,100	29,000	p _{тп-нтп} =0,023
	pRb1, нг/мл (ТП)	5,67	4,20	6,90	p _{тп-нтп} =0,000001
	NF1, пг/мл (ТП)	2760,00	2350,00	2950,00	p _{тп-нтп} =0,000001
Группа 2 – (ДНК/РНК), ткань печени (p _{тп}) – 224 сутки	p53, нг/мл (ТП)	15,70	12,787	18,313	p _{тп-нтк} =0,49
	bcl-2, нг/мл (ТП)	25,39	16,09	30,410	p _{тп-нтп} =0,013
	pRb1, нг/мл (ТП)	6,75	4,943	8,357	p _{тп-нтп} =0,000001
	NF1, пг/мл (ТП)	2770,00	2662,090	3097,901	p _{тп-нтп} =0,000001
Группа 2 – (ДНК/РНК), ткань ТК (p _{тк}) – 112 сутки	p53, нг/мл (ТК)	18,00	14,597	27,003	p _{тк-нтк} =0,00004
	bcl-2, нг/мл (ТК)	34,87	24,121	40,231	p _{тк-нтк} =0,0003
	pRb1, нг/мл (ТК)	5,43	4,386	9,313	p _{тк-нтк} =0,0002
	NF1, пг/мл (ТК)	2485,60	2121,07	4178,93	p _{тк-нтк} =0,0009
Группа 2 – (ДНК/РНК), ткань ТК (p _{тк}) – 224 сутки	p53, нг/мл (ТК)	19,50	16,958	27,042	p _{тк-нтк} =0,0003
	bcl-2, нг/мл (ТК)	34,36	24,768	39,532	p _{тк-нтк} =0,0004
	pRb1, нг/мл (ТК)	5,40	3,805	9,025	p _{тк-нтк} =0,0002
	NF1, пг/мл (ТК)	2619,50	1771,85	4101,16	p _{тк-нтк} =0,0009
Группа 2 – НТ печень (p _{нтп}) – 224 сутки	p53, нг/мл (НТП)	13,16	11,413	48,187	p _{тп-нтп} =0,89
	bcl-2, нг/мл (НТП)	15,55	12,546	17,046	p _{тп-нтп} =0,023
	pRb1, нг/мл (НТП)	1,58	1,184	1,916	p _{тп-нтп} =0,00001
	NF1, пг/мл (НТП)	1061,70	994,364	1165,216	p _{тп-нтп} =0,00001
Группа 2 – НТ ТК (p _{нтк}) – 224 сутки	p53, нг/мл (НТК)	5,95	5,053	8,827	p _{нтк-тк} =0,00004
	bcl-2, нг/мл (НТК)	21,43	17,265	23,415	p _{нтк-тк} =0,0003
	pRb1, нг/мл (НТК)	1,87	1,694	3,606	p _{нтк-тк} =0,0002
	NF1, пг/мл (НТК)	1100,95	993,912	1193,288	p _{нтк-тк} =0,0009

Примечание: НТ – нативная ткань, образец ткани не измененный; не модифицированный, сохранивший структуру, присущую ему в живой клетке, интактное животное; ТК – ткань толстого кишечника; НТК – нативная ткань толстого кишечника; ТП – ткань печени, НТП – нативная ткань печени.

Проведенный анализ показал отсутствие корреляционных связей p53 в образцах крови интактных животных с bcl-2, pRb1 и NF1, и в образцах крови и тканей животных опытных групп ($r=0,12$, $p>0,05$), что можно объяснить наличием контроля «биохимических переключателей» и переходов между разными фазами клеточного цикла [22].

Взаимосвязь между введенной животным ДНК/РНК вирусов с протеинами клеточного цикла подтверждена наличием наиболее тесных

($r>0,6$) коррелятивных связей: ВПГ 1/2 типов (ТП) и NF1 (НТП): $r=0,836$, $p=0,003$; ВЭБ (ТП) и bcl-2 (ТП): $r=0,641$, $p=0,007$; ВЭБ (ТК) и bcl-2 (контроль, сыворотка): $r=0,611$, $p=0,007$; NF1 (НТП) и ВПГ 1/2 типов (НТП): $r=0,836$, $p=0,009$.

Наличие отрицательной корреляции между p53 к ВЭБ позволяет предположить снижение активности протеина под действием ВЭБ. Факт установления в ТП ДНК ЦМВ, ВПГ 1/2 типа и ВГВ сопровождался увеличением NF1 ($p=0,003$).

Анализ наиболее тесных корреляционных связей биохимических показателей с p53, bcl-2, pRb1 и NF1 показал следующие корреляции ($p < 0,05$): альбумин (контроль, сыворотка) и bcl-2 (ТК) – $r = -0,875$; ЛПВП (контроль, сыворотка) и p53 (ТП) – $r = -0,729$; ЛПНП (контроль, сыворотка) и NF1 (ТП) – $r = -0,800$; ГГТП (контроль, сыворотка) и pRb1 (ТК) – $r = 0,734$; ЛДГ (контроль, сыворотка) и p53 (ТП) – $r = 0,721$; железо (контроль, сыворотка) и p53 (ТП) – $r = 0,670$; общий белок (сыворотка, ДНК/РНК) и NF1 (ТП) – $r = 0,790$; общий билирубин (сыворотка, ДНК/РНК) и bcl-2 (ТП) – $r = -0,668$; мочевины (сыворотка, ДНК/РНК) и NF1 (ТП) – $r = 0,804$; креатинин (контроль, ДНК/РНК) и NF1 (ТП) – $r = 0,629$; холестерол (сыворотка, ДНК/РНК) и NF1 (ТП) – $r = 0,709$; ЩФ (сыворотка, ДНК/РНК) и bcl-2 (ТП) – $r = -0,679$; ЛДГ (сыворотка, ДНК/РНК) и NF1 (ТП) – $r = -0,642$; магний (сыворотка, ДНК/РНК) и bcl-2 (ТП) – $r = -0,773$; фосфор (сыворотка, ДНК/РНК) и bcl-2 (ТП) – $r = -0,790$.

Результаты морфологического исследования ТП и ТК оценивали на 30, 112 и 224-е сутки. У интактных животных ТП и ТК были без морфологических изменений. На вскрытии экспериментальных животных опытной группы к 30-м суткам в ТК макроскопически выявлена бугристость слизистой, которая напоминала гиперплазированные пейеровы бляшки. Изменения в ткани в ТП и ТК не имели морфологических различий в зависимости от вида инокулированной ДНК/РНК и проявлялись однотипными патоморфо-

логическими признаками в исследуемых образцах тканей в каждом анализируемом временном промежутке.

Результаты морфологического исследования ТП животных, подвергшихся введению ДНК/РНК на 30, 112 и 224-е сутки эксперимента, представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, к 30-м суткам отмечено усиление круглоклеточной инфильтрации в портальных трактах и вокруг центральной вены долек (рис. 1-1, 1-3). В разных отделах долек печени отмечался выраженный полиморфизм ядер гепатоцитов (рис. 1-4); гепатоциты имели стекловидную оксифильную цитоплазму и находились в состоянии белковой дистрофии (рис. 1-2, 1-4).

К 112 и 224-м суткам в синусоидах отмечено появление нейтрофилов (рис. 1-5), мигрирующих в печеночную паренхиму после получения сигнала от пораженных клеток. Известно, что контакт нейтрофилов с гепатоцитами опосредует окислительное их уничтожение путем инициации дегрануляции нейтрофилов, приводящей к гепатоцеллюлярному некрозу. Внутриклеточные активные формы кислорода и глутатион повышены в нейтрофилах и других лейкоцитах при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), а окислительный стресс, вызванный нейтрофилами, частично инициирует ГЦК посредством миелопероксидазы, экспрессируемой в нейтрофилах и клетках Купффера.

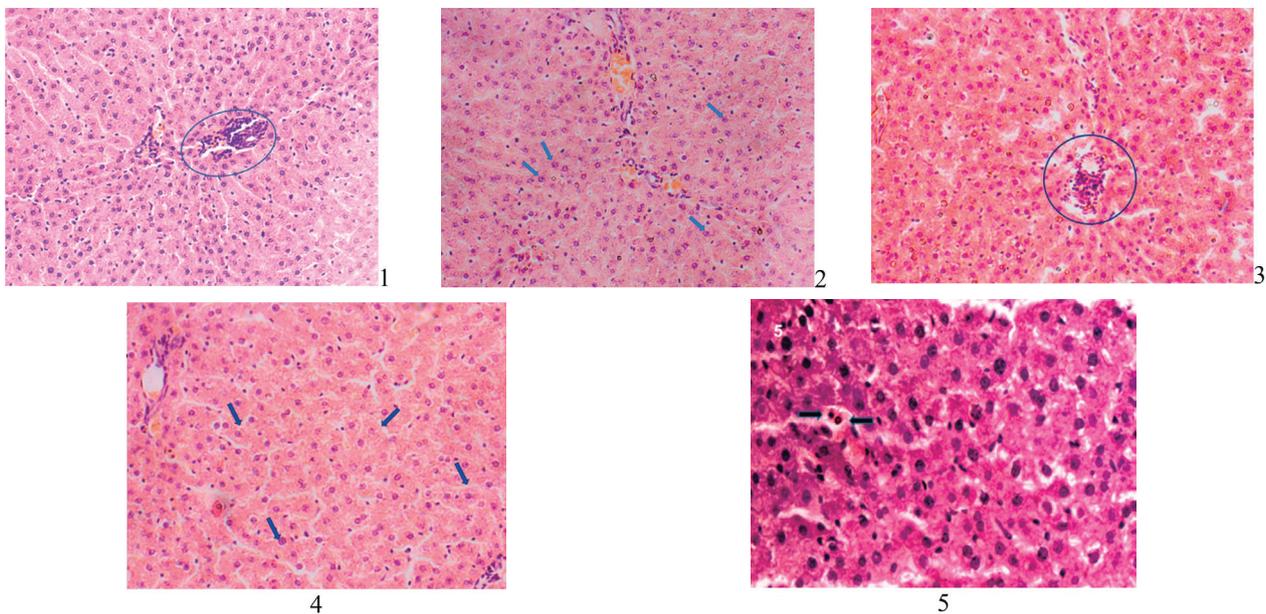


Рисунок 1. – Морфологическая картина печени, крысы линии Wistar, 30, 112 и 224-е сутки после введения ДНК/РНК вирусов. Окраска гематоксилином и эозином: 1 – усиление круглоклеточной инфильтрации в портальном тракте, $\times 200$; 2 – полиморфизм ядер гепатоцитов с наличием отчетливо видимых ядрышек (стрелки) $\times 200$; 3 – перичесентральные круглоклеточные очаговые инфильтраты, $\times 200$; 4 – гепатоциты в состоянии белковой зернистой дистрофии, $\times 200$; 5 – нейтрофилы в синусоидах печени (стрелки), $\times 400$.

Figure 1. – Morphological picture of the liver, Wistar rats, 30, 112 and 224 days after the introduction of DNA/RNA viruses. Hematoxylin and eosin staining: 1 – increased round-cell infiltration in the portal tract, $\times 200$; 2 – polymorphism of hepatocyte nuclei with the presence of clearly visible nucleoli (arrows), $\times 200$; 3 – pericentral round-cell focal infiltrates, $\times 200$; 4 – hepatocytes in a state of protein granular dystrophy, $\times 200$; 5 – neutrophils in sinusoids of the liver (arrows), $\times 400$.

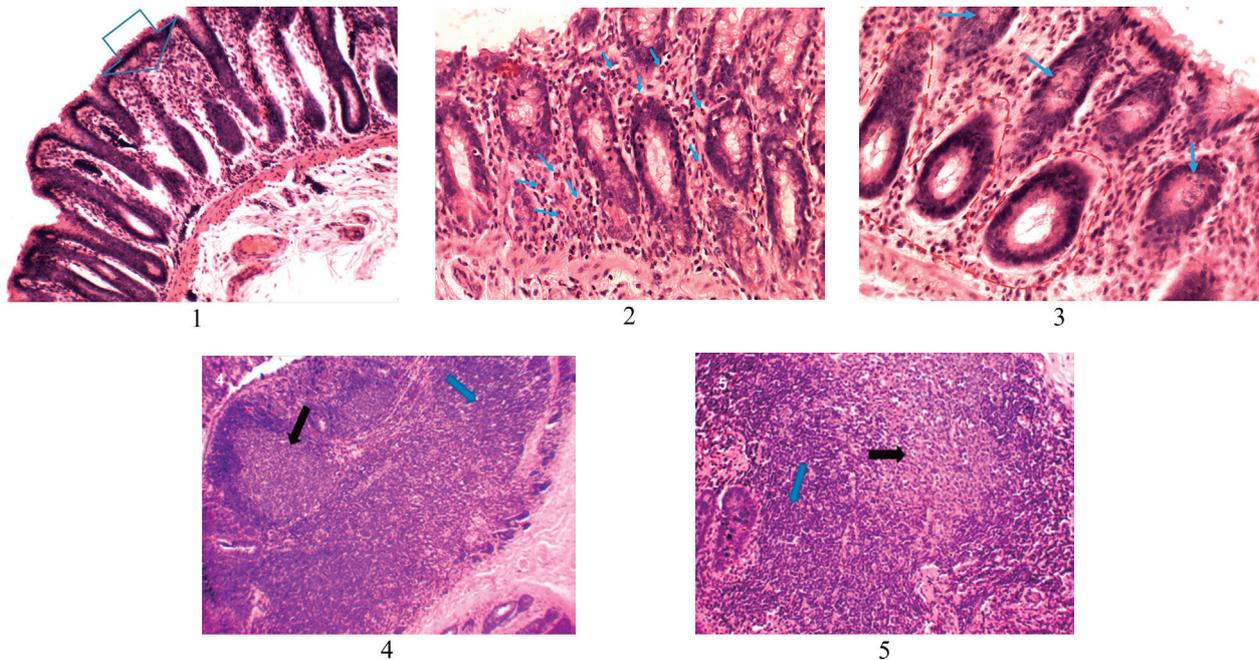


Рисунок 2. – Морфологические изменения ткани толстой кишки, крысы линии Wistar, 30, 112 и 224-е сутки после введения ДНК/РНК вирусов. Окраска гематоксилином и эозином: 1 – усиление круглоклеточной инфильтрации в слизистой оболочке, $\times 100$; 2 – повышение количества эозинофильных лейкоцитов собственной пластинки слизистой оболочки, $\times 200$; 3 – снижение количества и функциональной активности бокаловидных клеток (красные пунктирные линии – отсутствие бокаловидных клеток; сохранившиеся бокаловидные клетки – синие стрелки), $\times 200$; 4, 5 – ткань толстой кишки, собственная пластинка представлена плазматическими клетками, макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами с наличием множественных лимфоидных фолликулов с гиперплазией (синие стрелки – лимфоидные фолликулы; черные стрелки – зародышевые центры фолликулов; 4 - $\times 100$; 5 - $\times 200$)

Figure 2. – Morphological changes in colon tissue, Wistar rats, 30, 112 and 224 days after the introduction of DNA/RNA viruses. Staining with hematoxylin and eosin: 1 – increased round-cell infiltration in the mucous membrane, $\times 100$; 2 – increased number of eosinophilic leukocytes of the own plate of the mucous membrane, $\times 200$; 3 – decrease in the number and functional activity of goblet cells (red dotted lines - absence of goblet cells; preserved goblet cells - blue arrows), $\times 200$; 4, 5 – colon tissue, its own plate is represented by plasma cells, macrophages, eosinophils, lymphocytes with the presence of multiple lymphoid follicles with hyperplasia (blue arrows – lymphoid follicles; black arrows – germ centers of follicles; 4 - $\times 100$; 5 - $\times 200$)

Результаты исследований ткани ТК животных на 30, 112 и 224-е сутки эксперимента представлены на рисунке 2.

К 30-м суткам в ТК отмечено усиление круглоклеточной инфильтрации, увеличение количества эозинофилов собственной пластинки слизистой оболочки, повышенное кровенаполнение капилляров, снижение количества и функциональной активности бокаловидных клеток в криптах по сравнению с интактными животными (рис. 2-1, 2-2, 2-3).

Клеточная популяция в ТК (112 и 224-е сутки) была представлена увеличенным количеством плазматических клеток, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов с наличием множественных лимфоидных фолликулов на разных уровнях собственной пластинки и в мышечной пластинке (рис. 2-4, 2-5, синяя стрелка), отдельные из которых с гиперплазией со светлым герминативным центром (рис. 2-4, 2-5, черная стрелка). Скопления эозинофилов без дегрануляции с проникновением в поверхностный эпителий и в мышечную пластинку слизистой указывают на наличие признаков эозинофильного колита.

Патогенез лимфоидной гиперплазии недостаточно изучен, но часть исследователей свя-

зывают этот признак с ассоциированным иммунодефицитом [23, 24]. Нами предположена роль «антигенного триггера» в эксперименте, который приводил к повторяющейся стимуляции и гиперплазии лимфоидных фолликулов, что в свою очередь может быть фактором риска онкотрансформации.

Выводы

При инокуляции ДНК/РНК вирусов и длительном контакте у экспериментальных животных формируются стойкие метаболические, иммунологические и морфологические изменения в печени и толстой кишке (преимущественно при инокуляции ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1/2 типа и ВГВ).

Биохимическими маркерами повреждения печени и толстой кишки при контакте с вирусной ДНК/РНК являются показатели активности ферментов (АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ), концентрации мочевины, креатинина, билирубина, альбумина, холестерина и микроэлементов (биогенных – магний, фосфор, железо, кальций).

Иммунологическими маркерами нарушений в структуре клеточного цикла клеток печени и ткани кишечника, а также нарушений, характеризующих процессы ускорения апоптоза, могут быть

показатели изменения концентрации антител к протеинам (bcl-2 – регулятору апоптоза, p53 – транскрипционному фактору, регулируемому клеточный цикл, pRb1 – супрессору опухолевого роста, NF1 – «хранителю клеточного цикла»), содержание и изменение которых зависит от длительности контакта с ДНК/РНК.

Изменения в ТП и ТК не имели различий патоморфологических изменений в зависимости от вида инокулированной ДНК и/или РНК и проявлялись однотипными морфологическими признаками в анализируемом временном промежутке.

Выраженными морфологическими признаками поражения печени при инокуляции ДНК/РНК является наличие нейтрофилов в синусоидах, гепатоцитов в состоянии белковой дистрофии и

полиморфизма ядер гепатоцитов. К числу наиболее специфических проонкогенных маркеров можно отнести наличие инфильтрирующих нейтрофилов.

Морфологическая картина повреждения ткани толстой кишки при инокуляции вирусной ДНК/РНК представлена повышением инфильтрации плазматическими клетками, макрофагами, эозинофилами и лимфоцитами с наличием множественных лимфоидных фолликулов на разных уровнях собственной и мышечной пластинки, их гиперплазией с наличием светлых герминативных центров, эозинофильными скоплениями без дегрануляции с проникновением в поверхностный эпителий и в мышечную пластинку слизистой (эозинофильный колит).

References

- Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, Henrikson HJ, Lu D, Pennini A, Xu R, Ababneh E, Abbasi-Kangevari M, Abastabar H, Abd-Elsalam SM, Abdoli A, Abedi A, Abidi H, Abolhassani H, Adedeji IA, Adnani QES, Advani SM, Afzal MS, Aghaali M, Ahinkorah BO, Ahmad S, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420-444. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6987.
- Tyukavin AI, Suchkov SV. Opuholevyj rost – sovremennyj vzgljad na patogenez i farmakoterapiju (lekcija) [Tumor growth – a modern view of pathogenesis and pharmacotherapy (lecture)]. *Formuly Farmacii* [Pharmacy Formulas]. 2021;3(2):86-96. doi: 10.17816/phf65284. edn: CPXJUQ. (Russian).
- Ge J, Ge C. Rab14 overexpression regulates gemcitabine sensitivity through regulation of Bcl-2 and mitochondrial function in pancreatic cancer. *Virchows Arch.* 2019;474(1):59-69. doi: 10.1007/s00428-018-2455-5.
- Kuzniatsou OE. Rol proteinov NF1, r53, bcl-2, rRB v kachestve diagnosticheskikh markerov pri pervichnom rake pecheni na fone nositelstva virusov i mutacij genov. In: *Materialy IX Respublikanskogo Kongressa specialistov klinicheskoj laboratornoj diagnostiki Respubliki Belarus*; 2023 Maj 18-19; Minsk; 2003. p. 103-105. (Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa [Laboratory diagnostics. Eastern Europe]; vol. 12, no. 2, suppl.). (Russian).
- Auf der Maur P, Trefny MP, Baumann Z, Vulin M, Correia AL, Diepenbruck M, Kramer N, Volkmann K, Preca BT, Ramos P, Leroy C, Eichlisberger T, Buczak K, Zilli F, Okamoto R, Rad R, Jensen MR, Fritsch C, Zippelius A, Stadler MB, Bentires-Alj M. N-acetylcysteine overcomes NF1 loss-driven resistance to PI3K α inhibition in breast cancer. *Cell Rep Med.* 2023;4(4):101002. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101002.
- Kuzniatsou AE, Tsykunov VM. Associacii geneticheskikh variantov genov i virusnoj DNK/RNK pri rake pecheni i tolstogo kishechnika [Associations of genetic variants of genes and viral dna/rna in liver and colon cancer]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Vitebsk Medical Journal]. 2022;21(6):38-46. doi: 10.22263/2312-4156.2022.6.38. edn: PFYJRH. (Russian).
- Krasnikova ES, Krasnikov AV, Radionov RV, Belyakova AS, Okolelov VI. Gematologicheskije pokazateli kryj linii Wistar pri eksperimentalnoj BLV infekcii [Hematological parameters of rats – wistar line under the blv experimental infection]. *Innovacii i prodovolstvennaja bezopasnost* [Innovations and Food Safety]. 2018;4(22):138-145. edn: VOGHDS. (Russian).
- Taddesse-Heath L, Chattopadhyay SK, Dillehay DL, Lander MR, Nagashfar Z, Morse HC 3rd, Hartley JW. Lymphomas and high-level expression of murine leukemia viruses in CFW mice. *J Virol.* 2000;74(15):6832-7. doi: 10.1128/jvi.74.15.6832-6837.2000.
- Werness HB. *The Continuum Encyclopedia of Animal Symbolism in Art.* London: Continuum; 2006. 476 p.
- Volkova OV, Eleckij JuK. *Osnovy gistologii s gistologicheskij tehnikoj.* 2nd ed. Moskva: Medicina; 1982. 304 p. (Russian).
- Abrashova TV, Gushchin JaA, Kovaleva MA, Rybakova AV, Selezneva AI, Sokolova AP, Hodko SV. Fiziologicheskije, biohimicheskije i biometricheskije pokazateli normy eksperimentalnyh zhivotnyh. Sankt-Peterburg: LEMA; 2013. 116 p. (Russian).
- Solin AV, Serikov VS, Lyashev YuD. Vlijanie opioidnyh peptidov i melatonina na lipidnyj obmen pri hronicheskom stresse [Influence of opioid peptides and melatonin on lipid metabolism in chronic stress]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorove"* [Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and his Health]. 2013;(4):42-45. edn RXTJDX. (Russian).
- Ermolaeva EN, Krivokhizhina LV. Indikatory povrezhdenija pri fizicheskikh nagruzkah razlichnoj intensivnosti [Fault indicator on exertion of varying intensity]. *Fundamentalnye issledovanija* [Fundamental research]. 2015;1(9):1815-1821. edn: UAHHAP. (Russian).
- Aulbach AD, Amuzie CJ. Biomarkers in Nonclinical Drug Development. In: Faqi AS, editor. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development.* 2th ed. London: Academic Press; 2016. p. 447-457.
- Chesnokova NP, Ponukalina, EV, Bizenkova MN. Molekuljarno-kletocznyje mehanizmy inaktivacii svoidnyh radikalov v biologicheskikh sistemah [Molecular-cellular mechanisms of free radical inactivation in biological systems]. *Uspehi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2006;(7):29-36. edn: IJITWX. (Russian).
- Kidun KA, Litvinenko AN, Ugolnik TS, Golubykh NM, Solodova E.K. Izmenenije biohimicheskikh pokazatelej syvorotki krovi u kryj linii Vistar, perenesshij hronicheskiy stress [Changes of the Biochemical Parameters of the Blood Serum of Wistar rats Exposed to Chronic Stress]. *Problemy zdorovja i jekologii* [Health and Ecology Issues]. 2019;(4):62-67. doi: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-12. edn: KHMCTM. (Russian).
- Volkov MM, Kayukov IG, Smirnov AV. Fosforo-kalcievij obmen i jeho regulacija [Phosphorus-calcium metabolism and its regulation]. *Nefrologija (Sankt-Peterburg)* [Nephrology (Saint-Petersburg)]. 2010;14(1):91-103. doi: 10.24884/1561-6274-2010-14-1-91-103. (Russian).
- Pavlov AD, Morshhakova EF, Rumjancev AG. Eritropojez, eritropojetin, zhelezo: molekuljarnye i klinicheskie aspekty. Moskva: GJeOTAR-Media; 2011. 299 p. (Russian).
- Okafor CD, Lanier KA, Petrov AS, Athavale SS, Bowman JC, Hud NV, Williams LD. Iron mediates catalysis of nucleic acid processing enzymes: support for Fe(II) as a cofactor before the great oxidation event. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(7):3634-3642. doi: 10.1093/nar/gkx171.
- Nechaev AP, Traubenberg SE, Kochetkova AA. Pishhevaja himija. Sankt-Peterburg: GIORD; 2007. 635 p. (Russian).
- Zhu M, Ma Z, Zhang X, Hang D, Yin R, Feng J, Xu L, Shen

- H. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis. *BMC Med.* 2022;20(1):301. doi: 10.1186/s12916-022-02506-x.
22. Pfeuty B, Kaneko K. The combination of positive and negative feedback loops confers exquisite flexibility to biochemical switches. *Phys Biol.* 2009;6(4):046013. doi: 10.1088/1478-3975/6/4/046013.
23. Marzollo A, Bresolin S, Colavito D, Cani A, Gaio P, Bosa L, Mescoli C, Rossini L, Barzaghi F, Perilongo G, Leon A, Biffi A, Cananzi M. Case Report: Intestinal Nodular Lymphoid Hyperplasia as First Manifestation of Activated PI3K δ Syndrome Due to a Novel *PIK3CD* Variant. *Front Pediatr.* 2021;9:703056. doi: 10.3389/fped.2021.703056.
24. Kanno H, Sakai H, Hisaka T, Kojima S, Midorikawa R, Fukutomi S, Nomura Y, Goto Y, Sato T, Yoshitomi M, Kawahara R, Okuda K. A case of reactive lymphoid hyperplasia of the liver in a patient with autoimmune hepatitis. *Surg Case Rep.* 2020;6(1):90. doi: 10.1186/s40792-020-00856-3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Гранта Президента Республики Беларусь.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Кузнецов Олег Евгеньевич, канд. биол. наук, доцент, ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1348-8688

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор, УО «Гродненский государственный медицинский университет»; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Шуриберко Алексей Владимирович, ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», e-mail: the_chemistry@tut.by, ORCID: 0000-0001-7271-1600

Островская Оксана Борисовна, канд. мед. наук, доцент, УО «Гродненский государственный медицинский университет», e-mail: astrowskaja@gmail.com

Керимова Сапартач Ширдогдыевна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

Горчакова Ольга Владимировна, ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», e-mail: daniil_go@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-4262-5311

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed out with financial support from the Grant of the President of the Republic of Belarus

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about the authors:

Kuzniatsou Aleh E., MD, PhD (Biology), Associate Professor, Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1348-8688

Tsyrukunov Vladimir M., PhD, MD (Medicine), Professor, Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Shuriberko Alexey V., Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, e-mail: the_chemistry@tut.by, ORCID: 0000-0001-7271-1600

Ostrovskaya Oksana B., MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Grodno State Medical University, e-mail: astrowskaja@gmail.com

Kerimova Sapartach Sh., Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

Gorchakova Olga V., Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, e-mail: daniil_go@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-4262-5311

Поступила: 03.06.2024

Принята к печати: 06.09.2024

Received: 03.06.2024

Accepted: 29.06.2024



Детская гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. С. В. Бельмера, А. Ю. Разумовского, А. И. Хавкина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 688 с. – ISBN 978-5-9704-8584-2.

Руководство написано ведущими специалистами в области детской гастроэнтерологии и посвящено современным представлениям о болезнях органов пищеварения у детей.

Издание адресовано широкому кругу читателей, в первую очередь педиатрам, детским хирургам, семейным врачам, гастроэнтерологам. Рекомендовано интернам, ординаторам, аспирантам, студентам, проходящим обучение на педиатрических факультетах медицинских вузов.