ингибирующей концентрации флуконазола с $6,08 \pm 2,04$ в контроле до $1,37 \pm 0,41$ мкг\мл ($p < 0,001$).

Пероксид водорода так же значительно увеличивал чувствительность *C. albicans* в биопленках к флуконазолу и это сопровождалось уменьшением минимальной ингибирующей концентрации флуконазола с $6,08 \pm 2,04$ до $1,66 \pm 1,11$ мкг\мл ($p < 0,05$).

Следует отметить, что и нативные метаболиты лактобацилл также обладали способностью потенцировать антимикробный эффект флуконазола. Так, под влиянием нативных супернатантов пробиотического штамма *L. casei subsp. rhamnosus* Lcr35, который продуцирует и лактат и сурфактанты, чувствительность к флуконазолу у *C. albicans* в биопленках возрастала, и это сопровождалось уменьшением минимальной ингибирующей концентрации флуконазола до $1,59 \pm 0,57$ мкг\мл ($p < 0,01$).

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что внеклеточные метаболиты лактобациллы способны усиливать антибактериальные эффекты флуконазола в отношении культур *Candida albicans*, находящихся в состоянии биопленки, при этом наибольшей активностью обладали сурфактанты.

Полученные данные расширяют наши представления о возможности использования представителей нормальной микрофлоры (лактобацилл) и отдельных компонентов их внеклеточных метаболитов для борьбы с биопленками, образованными условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

1. Веселов А.В., Климов Н.Н., Кречикова О.И., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Мултых И.Г., и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS DISK в России. Клинич. микробиол. нтимикроб. химиотер., 2008, 10(4): 345-354.
2. Weissenbacher T.M., Witkin S.S., Gangelmaier A. et al. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. Vol. 144. № 1. P. 59–63.
3. Tsai P-W et al. Study of *Candida albicans* and its interactions with the host: a mini review. BioMedicine. 2013; 3: 51-64
4. Sgibnev A., Kremleva, E. Influence of Hydrogen Peroxide, Lactic Acid, and Surfactants from Vaginal Lactobacilli on the Antibiotic Sensitivity of Opportunistic Bacteria. Probiotics & Antimicro. Prot. 9, 131–141 (2017). <<https://doi.org/10.1007/s12602-016-9238-6>>
5. O'Toole GA. Microtiter dish biofilm formation assay. J Vis Exp. 2011 Jan 30;(47):2437. doi: 10.3791/2437. PMID: 21307833; PMCID: PMC3182663
6. Sabaeifard P, Abdi-Ali A, Soudi MR, Dinavand R. Optimization of tetrazolium salt assay for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm using microtiter plate method. J Microbiol Methods. 2014 Oct;105:134-40. doi: 10.1016/j.jmimet.2014.07.024.
7. Humphries RM, Ambler J, Mitchell SL, Castanheira M, Dingle T, Hindler JA, Koeth L, Sei K; CLSI Methods Development and Standardization Working Group of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Methods Development and Standardization Working Group Best Practices for Evaluation of Antimicrobial Susceptibility Tests. J Clin Microbiol. 2018 Mar 26;56(4):e01934-17. doi: 10.1128/JCM.01934-17. PMID: 29367292; PMCID: PMC5869819.

**Круглов С.В., Пугач П.В., Пиминова О.В., Чунослова Т.Н., Васильева Л.Б.,
Чулочникова В.И.**

Влияние длительности этаноловой интоксикации на тимус потомства самок крыс
*ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.
Мечникова» Минздрава России*
(Россия, Санкт-Петербург)

doi: 10.18411/lj-04-2021-50

Аннотация

С помощью морфометрических, гистологических и статистических методов исследования изучены тимусы 280 новорожденных крыс обоего пола, полученных от

50 самок белых крыс. Самки крыс, от которых было получено потомство, были разделены на 8 групп: одну контрольную и 7 экспериментальных. Животные контрольной группы находились на стандартном рационе питания. Все экспериментальные крысы получали 15% раствора этанола в качестве единственного источника жидкости во время беременности и от одного до шести месяцев до ее наступления. Изменения в тимусе новорожденных животных имеют как ряд общих черт, так и выраженные различия в количественных и качественных показателях, которые характеризуют определенную экспериментальную группу.

Ключевые слова: тимус, новорожденная крыса, этанол.

Abstract

Thymus of 280 newborn rats were studied using morphometric, histologic and statistical methods of research. Rats females of from whom the posterity was received, were divided into 8 groups: one control and 7 experimental. Animals of control group were on a standard food allowance. All experimental rats received 15% solution of ethanol as the only source of liquid during pregnancy and from one to six months before its approach. Changes in thymus of newborn animals have both a number of common features, and also the expressed distinctions in quantitative and quality indicators which characterize a certain experimental group.

Key words: thymus, newborn rat, ethanol.

Введение. Известно, что тимус обеспечивает и регулирует процессы иммуногенеза. [1, 2, 3]. От морфофункциональных особенностей этого центрального органа иммунной системы, зависит, в частности, степень выраженности защитных реакций всего организма. Особенно велико его значение в интеграции различных популяций Т-лимфоцитов и макрофагов для реализации иммунных ответов на ранних этапах постнатального онтогенеза [4]. Этанол, как химическое вещество, обладающее эмбрио- и фетотоксическим эффектами, безусловно будет изменять структурную организацию, и следовательно, функции такого важного органа как тимус [5]. Целью исследования явилось резюмировать полученные на протяжении многих лет данные, не только о влиянии этанола на тимус в антенатальном периоде онтогенеза, но и выявить специфические морфологические изменения характерные для определенной длительности прегравидарной алкогольной интоксикации самок [6,7,8,9].

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на 280 новорожденных крысах. Самки крыс, от которых было получено потомство, были разделены на 8 групп: 1 контрольную и 7 экспериментальных. В ежедневный рацион животных контрольной группы (n=11) входили сухой комбикорм и питьевая вода. Все экспериментальные группы животных также получали комбикорм, а в качестве единственного источника жидкости – 15% раствор этанола, во время беременности. В зависимости от длительности алкогольной интоксикации в догравидарный период экспериментальные животные были разделены на 7 групп. Первую группу (n=8) составляли животные, получавшие до наступления беременности питьевую воду. Во вторую группу (n=8) входили крысы, получавшие 15% раствор этанола в течение одного месяца до наступления беременности. Животные третьей группы (n=7) получали 15% раствор этанола на протяжении двух месяцев до наступления беременности. Четвертая группа (n=5) включала крыс, получавших 15% раствор этанола три месяца до наступления беременности. В пятую (n=6) группу входили крысы, получавшие 15% раствор этанола в течение четырех месяцев до начала беременности. Животные шестой группы (n=5) получали 15% раствор этанола на протяжении пяти месяцев до наступления беременности и седьмая экспериментальная группа объединяла животных, получавших 15% раствор этанола шесть месяцев до наступления беременности.

Массу тела новорожденных крыс определяли путем взвешивания на электронных весах «Acculab» (США). После чего выделяли тимус, под бинокулярной лупой МБС-2 очищали от окружающих тканей и на тех же весах определяли его абсолютную массу. Относительную массу тимуса рассчитывали как отношение абсолютной массы органа к массе тела. Тимус фиксировали в 10% растворе формалина, приготовленного на фосфатном буфере, в течение 24 часов. После этого материал обезживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Затем на микротоме «Ассу-Сит» изготавливались серийные гистологические срезы толщиной 2-3 мкм. Срезы тимуса окрашивали гематоксилином и эозином, азуром II и эозином, импрегнировали серебром по Футу и Гордону-Смиту. Структуру тимуса изучали при помощи светового микроскопа «МИКРОМЕД-3» со съемной камерой. На серийных срезах при помощи программы «Score Photo» измеряли максимальные линейные размеры (длина и ширина) тимуса. Клеточный состав тимуса определялся на условной единице площади в 15000 мкм². Полученные цифровые показатели обрабатывались с использованием прикладной программы SPSS 16,0 for Windows. Различия двух сравниваемых величин считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Для систематизации изменений, возникающих в тимусе у новорожденных крыс при разной длительности этанолового воздействия на организм самок до беременности, мы основывались на показателях массы тимуса, его топографии, размерах и клеточном составе, связывая их с определенным периодом пренатального онтогенеза, на котором могли бы произойти подобные изменения.

Учитывая данные литературы [10, 11], можно предположить, что относительно непродолжительное прегравидарное воздействие этанола на организм самок не вызывает макроскопических изменений на начальных этапах развития тимуса. При этом на первый план выходят изменения его количественных и качественных характеристик.

Более длительная алкогольная интоксикация самок в прегравидарном периоде приводит к изменениям на всех этапах развития тимуса у потомства. Их выраженность и проявления находятся в тесной связи со сроком, в течение которого самки подвергались алкоголизации до наступления беременности.

Общей закономерностью для тимуса со стороны клеточного состава во всех экспериментальных группах является снижение количества клеток лимфоидного ряда и митотической активности, увеличение количества ретикулярных эпителиоцитов и дегенирирующих клеток. Также отмечается ряд специфических патоморфологических изменений: кровоизлияния, некрозы, псевдогландулярная трансформация, лимфоидные узелки (табл. 1).

Таблица 1

Патоморфологические изменения в тимусе потомства экспериментальных животных

Патоморфологические изменения	Экспериментальные группы животных						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Кровоизлияния	+	+	+	+	+	+	+
Некроз	-	+	+	-	-	+	+
Псевдогландулярная трансформация	-	+	-	-	-	-	+
Лимфоидные узелки	-	+	-	-	-	-	+

Другой закономерностью изменений в тимусе, которую нам удалось проследить, являются нарушения, касающиеся внутриорганного полиморфизма строения органов (исключением является пятимесячная прегравидарная алкогольная интоксикация). Появляются и нарастают, в зависимости от длительности экспериментального этанолового воздействия, различия в строении левой и правой долей тимуса и их долек (ранние сроки эксперимента).

Заключение. Таким образом, изменения в тимусе новорожденных экспериментальных животных имеют как ряд общих черт, так и выраженные различия

количественных и качественных показателей, что позволяет по их совокупности определить длительность экспериментального воздействия.

1. Кемилева З. Вилочковая железа (перевод с болгарского). М.: Медицина, 1984. – 256 с.
2. Надыров Н.А. Постнатальное развитие и реактивность тимуса у потомства крыс алкоголизированных во время беременности: дисс. канд. мед. наук. Караганда, 1991. – 137 с.
3. Пугач П.В. Морфологические изменения тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм самок / Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Астраханский медицинский журнал. 2012. – Т. 7. – № 4. – С. 219-221.
4. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джангар, 2000. – 184с.
5. Торбек В.Э. Морфогенез тимуса. М.: РУДН. 1995. – 116 с.
6. Патология тимуса у детей. / Т.Е. Ивановская, О.В. Зайратьянц, Л.В. Леонова и др. СПб: Сотис, 1996. 271 с.
7. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Особенности тимуса новорожденных крыс после пренатального воздействия этанола // Профилактическая и клиническая медицина. 2011. Т. 38. № 1. С. 370.
8. Thymus of newborn rats after prenatal alcoholisation // Anatomy. 2011. Vol. 5. supplement. P. S86-S87. / Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R., Lukina N.N.
9. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р., Лукина Н.Н. Брыжеечные лимфатические узлы новорожденных крыс, развивавшихся в условиях пренатальной алкогольной интоксикации. // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета. 2011. Т.18. № 2. С. 124-125.
10. Петрова Т.Б. Морфологические особенности вилочковой железы крыс в антенатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза при воздействии тетрациклина: автореф. дисс. канд. мед. наук. Симферополь, 1984. – 21 с.
11. Савицкая Т.Н. Строение трахеобронхиальных и брыжеечных лимфатических узлов в антенатальном и постнатальном периодах онтогенеза (анатомо-экспериментальное исследование): дисс. канд. мед. наук. Л., 1985. – 251 с.

**Кухнина Л.С., Сахарова К.В., Елина Д.А., Сорокина Ю.А. (научный
руководитель)
Особенности сахароснижающей фармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2
(COVID-19)**

*Приволжский исследовательский медицинский университет РФ
(Россия, Нижний Новгород)*

doi: 10.18411/lj-04-2021-51

Аннотация

Количество пациентов с сахарным диабетом неуклонно растет с каждым годом. В период пандемии COVID-19 люди с диабетом подвергаются большей опасности поскольку возникают сложности с составлением лечения от коронавирусной инфекции и СД.(1) Были выявленные некоторые комбинации препаратов, которые при совместном использовании теряют свои положительные свойства. При фармакотерапии сахарного диабета с коронавирусной инфекцией стоит учитывать совместимость лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармакотерапия, сахарный диабет 2 типа, covid-19, осложнения, взаимодействия лекарственных средств

Abstract

Result. Some combinations of drugs have been identified that, when used together, lose their positive properties.

Conclusion. When pharmacotherapy of diabetes mellitus with coronavirus infection, it is worth considering the compatibility of drugs.

Keywords: pharmacotherapy, type 2 diabetes mellitus, COVID-19, complications, drug - drug interactions