

2. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013, 13(10), 701-712.
3. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013, 155 (7), 1451-1463.
4. Bradley J. Ferguson, Sarah Marler, Lily L. Altstein, Evon Batey Lee, Micah O. Mazurek, et al. Associations between cytokines, endocrine stress response, and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *Brain Behav. Immun.* 2016, 58, 57-62.

INTRASPECIFIC AND INTERSPECIFIC PATTERNS OF MICROBIOTA – INFLAMMATORY HOST POTENTIAL INTERACTIONS IN CHILDREN WITH ASD

**Timofeeva A. V., Filippova Yu. Yu., Polyakova E. A.,
Burmistrova A. L.**

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Analysis of correlation links of intraspecies patterns – “microbe – microbe”, “microbe – endotoxin”, inflammatory potential of the host “cytokine – cytokine” and interspecies – “microbe – host” demonstrates close relationships between members of the small intestine microbiota community in healthy children and in children with ASD. Statistically significant correlations of the pattern of the inflammatory potential of the cytokine-cytokine host and of the pattern of interspecies links “microbe – host” were registered only in the group of children with ASD.

Key words: small intestine microbiota, proinflammatory cytokines, autism spectrum disorders (ASD)

СУРФАКТАНТ ЛЕГКИХ И ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ ПРИ НЕЙРОИММУННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЧЕРНУЮ СУБСТАНЦИЮ МОЗГА

Тимофеева М. Р., Лукина С. А.

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»,
Ижевск, Россия*

В каскаде явлений, ведущих к развитию дизрегуляторной патологии, важное место отводится изменению активности структур мозга, в том числе, вследствие их иммунного повреждения, стимуляции или блокады. Введение антиинтимальных антител в черную субстанцию сопровождается снижением эффективности механизмов органной резистентности в системе внешнего дыхания, что проявляется в ухудшении биофизических свойств сурфактанта и в уменьшении числа и активности фагоцитирующих альвеолярных макрофагов.

Ключевые слова: черная субстанция, антиинтимальные антитела, альвеолярные макрофаги, сурфактант легких

В каскаде явлений, ведущих к развитию дизрегуляторной патологии, важное место отводится изменению активности структур мозга, в том числе, вследствие их иммунного повреждения, стимуляции или блокады [1]. Проявлением дизрегуляторных расстройств является не только формирование висцеросоматической патологии, но и изменение им-

мунного статуса организма с нарушением эффективности механизмов органной резистентности [2]. Адаптация и резистентность респираторного отдела легких осуществляется с участием сурфактантной системы. Помимо антиателектатической функции, сурфактант обеспечивает локальные иммунорегуляторные эффекты. Его фосфолипидные и белковые компоненты модулируют активность клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа в легочной ткани [3]. Ранее нами было установлено, что нейродегенерация и патологическая активация черной субстанции мозга, сопровождаются фракционным дисбалансом фосфолипидов, противоположными сдвигами их общего содержания, снижением поверхностной активности сурфактанта, разнонаправленными изменениями количества альвеолярных макрофагов в бронхоальвеолярных смывах и их функциональной активности [4].

Целью исследования стало изучение состава и свойств легочного сурфактанта, фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов при нейроиммунном воздействии на черную субстанцию и сравнительный анализ исследуемых параметров при разных моделях дисфункции нигральной структуры.

Материалы и методы. Опыты выполнены на половозрелых крысах-самцах в соответствии с этическим кодексом по проведению медико-биологических исследований. Нейроиммунное воздействие ($n=12$) осуществляли двукратным, с интервалом в 5 дней, микроинъектированием в ретикулярную зону черной субстанции (SN_R) мозга крыс поликлональных антинигральных антител, полученных путем иммунизации кроликов гомологичными тканевыми антигенами крысы. Активную иммунизацию и реиммунизацию кролика проводили по стандартной схеме, возрастающими дозами антигена в полном адьюванте Фрейнда (1мл; сухая вакцина BCG – 5мг/мл на 1 кг веса кролика) из расчета 100 мг гомогената черной субстанции мозга крыс на 1 животное. Из сыворотки иммунизированного кролика выделяли γ -глобулиновые фракции и вводили через имплантированные канюли в SN_R : $P=5,8$; $L=2$; $V=8,1$, в объеме 3 мкл. Группу контроля составили ложнопериорированные крысы с введением в черную субстанцию мозга неиммунных γ -глобулинов ($n=7$). Через 2 недели в бронхоальвеолярных смывах

определяли содержание фосфолипидов, холестерина, активность фосфолипазы A_2 . Изучали поверхностно-активные свойства сурфактанта, регистрируя поверхностное натяжение смывов в цикле сжатие-растяжение мономолекулярной пленки, с последующим расчетом индекса стабильности альвеол по J. Clements (метод Вильгельми). Оценивали клеточный состав лаважной жидкости и фагоцитарную активность макрофагов по поглощению монодисперсных частиц латекса ($\varnothing 1,5$ мкм) с расчетом фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. Фракционирование фосфолипидов проводили методом тонкослойной хроматографии. Статистический анализ выполнен в программе SPSS 17 с использованием критерия Шапиро-Уилка, U – Манна-Уитни, Данна.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что при введении в SN_R поликлональных антинигральных антител изменения метаболизма сурфактанта и активности макрофагов были сопоставимы с результатами, полученными при индукции очага патологической активности в нигральной структуре посредством имплантации в SN_R наночастиц кобальта [4]. В составе сурфактанта увеличилось содержание общих фосфолипидов ($p=0,002$) и холестерина ($p=0,03$) с дисбалансом фосфолипидных фракций, понизилась активность фосфолипазы A_2 ($p=0,001$). Перестройка метаболизма липидов сопровождалась ухудшением поверхностной активности сурфактанта и понижением его антиателектатического потенциала: минимальное поверхностное натяжение смывов возросло ($p=0,001$), индекс стабильности альвеол понизился ($p=0,001$). В клеточном составе лаважной жидкости уменьшилась доля альвеолярных макрофагов ($p=0,001$), повысилось содержание лимфоцитов ($p=0,001$), а также снизилось число фагоцитирующих макрофагов ($p=0,001$) и их фагоцитарная активность ($p=0,009$). При проведении анализа множественным сравнением групп «контроль», « SN_R + кобальт», « SN_R + Jg» с использованием интегрального показателя (F_1), было установлено, что между контрольной и экспериментальными группами имеются статистически значимые различия: критерий Данна составил $Q_1=2,6$ и $Q_2=3,2$ (критическое $Q=2,39$; $p=0,05$). Вместе с тем, «стягивающее сравнение» по критерию Данна не выявило различий между группами « SNR + кобальт» и « SNR + Jg»: $Q=1,2$ ($p>0,05$),

что подтверждает однотипность изменений нереспираторных функций легких в условиях введения антител и при имплантации нанокобальта в черную субстанцию. Полученные нами результаты согласуются с данными Крыжановского Г. Н. с соавт. (2003), свидетельствующими о развитии пароксизмальной гиперактивности нейронов и образования генератора патологически усиленного возбуждения при церебральном введении нейроантител в одноименные отделы мозга [5].

Выводы. Введение антিনিгральных антител в черную субстанцию сопровождается снижением эффективности механизмов органной резистентности в системе внешнего дыхания, что проявляется в ухудшении биофизических свойств сурфактанта и в уменьшении числа и активности фагоцитирующих альвеолярных макрофагов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крыжановский Г. Н. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии / Г. Н. Крыжановский, И. Г. Акмаев, С. В. Магаева, С. Г. Морозов. – М.: Медицинская книга, 2010. – 288 с.
2. Черешнев, В. А. Иммунофизиология / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, В. Г. Климин, Е. В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002-260 с.
3. Whitsett J. A. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis / J. A. Whitsett, S. E. Wert, T. E. Weaver // *Annu. Rev. Pathol.* – 2015. – V. 10. – P. 371-393.
4. Тимофеева М. Р. Сравнительный анализ газообменных функций легких в условиях нейродегенерации и патологической активации черной субстанции мозга / М. Р. Тимофеева, С. А. Лукина // *Патогенез.* – 2014. – Т. 12., № 3. – С. 66-67.
5. Нейроиммунопатология. Руководство / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров, Р. И. Сепиашвили. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.

LUNG SURFACTANT AND PHAGOCYTE ACTIVITY OF MACROPHAGES IN NEUROIMMUNE IMPACT ON BLACK SUBSTANCE OF THE BRAIN

Timofeeva M. R., Lukina S. A.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

In the cascade of the phenomena, leading to development of disregulation pathology, the important place is allocated to change of activity of brain structures, including reason of their immune damage, stimulation or blockade. Injection of antinigra antibodies to black substance is followed by decrease in efficiency of mechanisms of organ resistance in system of external breath that is shown in deterioration in biophysical properties of surfactant and reduction of number and activity of phagocytosing alveolar macrophages.

Key words: black substance, antinigra antibodies, alveolar macrophages, lung surfactant