

Юридические науки

**СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО
ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ:
МЫШИНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ
НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ IN VIVO**

Моисеева Е.В., Антипова Н.В., Аронов Д.А.,
Семушина С.Г.

Институт биоорганической химии, РАН, Москва,
e-mail: evmoise@gmail.com

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС, тромбгеморрагический синдром, коагулопатия потребления) – опасное для жизни нарушение свертываемости крови вследствие массивного высвобождения из тканей тромбопластических веществ. Разработка новых способов лечения ДВС является актуальной проблемой современной медицины из-за высокой смертности пациентов, а так же вследствие ограниченного потенциала существующей терапии и ее опасных побочных эффектов. В данном обзоре кратко рассмотрены основные причины развития ДВС-синдрома, современные методы терапии и их недостатки, описаны существующие *in vivo* биологические модели острого и подострого ДВС-синдрома при сепсисе, акушерских и гинекологических заболеваниях, тромбозах. Предложены авторские модификации существующих моделей острого и подострого ДВС-синдрома, а также оригинальные мышинные модели хронического ДВС при раке молочной железы и лейкемии для проведения доклинических испытаний новых лекарственных средств для лечения ДВС. Обсуждаются перспективы применения нового отечественного тромболитического препарата «Дестабилаза-Лизоцим» для лечения ДВС-синдрома в клинике при условии выявления его эффективности на этапе доклинических испытаний.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС, тромбгеморрагический синдром, коагулопатия потребления) – опасное для жизни нарушение свертываемости крови вследствие массивного высвобождения из тканей тромбопластических веществ. ДВС может протекать как в виде легкого (или даже бессимптомного расстройства [1]), так и в виде тяжелой молниеносной коагулопатии [2]. 13800 публикаций на эту тему в международной базе данных PubMed являются доказательством важности этого синдрома и актуальности поиска способов лечения ДВС [3]. Острое и подострое течение ДВС наблюдается при (1) сепсисе [4], (2) ряде акушерских и гинекологических заболеваний [5], (3) деструкции и некрозе тканей (тяжелые травмы [6], массивные гемотрансфузии [7], обширные оперативные вмешательства, включая транспланта-

цию органов [8], острый инфаркт миокарда [9], и др.) Хроническое течение ДВС осложняет состояние пациентов со злокачественными заболеваниями (по мере развития процесса метастазирования солидных опухолей [10] или выхода в кровь лейкемической составляющей лимфомы/лейкоза [11]). При этом, несмотря на постоянно предлагаемые в ряде стран новые антикоагулянты [12, 13], до сих пор для купирования клинических проявлений ДВС чуть ли не единственным препаратом выбора в онкологической клинике является прямой антикоагулянт гепарин в его различных формах [14, 15]). Прямые антикоагулянты (в том числе, гепарин, тромбин и др.), как известно, влияют непосредственно на факторы свертывания крови. Побочные эффекты гепариновой терапии уже давно описаны в экспериментальной [16] и клинической практике [17]. Более того, данные об эффективности гепарина при острых формах ДВС противоречивы: гепарин не растворяет сформировавшиеся тромбы в сосудистом русле, это постепенно делает собственная фибринолитическая система организма. Гепарин уменьшает спазм сосудов, ослабляя эффекты тромбоцитарного серотонина и гистамина, ускоряет действие антитромбина III (блокирующего переход фибриногена в фибрин и отложения последнего), препятствует дальнейшему тромбообразованию. Риск кровотечений при лечении ДВС гепарином повышен у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями. Иммунологически опосредованная тромбоцитопения отмечается у больных, получающих гепарин постоянно внутривенно, начиная с 7-12 дня (развитие антител к тромбоцитам начинается с 5-го дня), поэтому в ходе лечения необходимо контролировать уровень тромбоцитов. Иногда эта вызванная гепарином тромбоцитопения может быть опасной вследствие развития тромбоцитопенического кровотечения или артериального, венозного тромбоза. Гепарин противопоказан при острых и хронических лейкозах. А непрямые антикоагулянты (такие, как варфарин) противопоказаны при остром ДВС-синдроме.

Представленные данные демонстрируют ограничения стандартных видов терапии ДВС (особенно при его хронических формах). Это приводит к необходимости поиска новых антикоагулянтов прямого действия, которые были бы в состоянии непосредственно растворять тромб. Новые препараты с менее выраженными нежелательными эффектами были бы предпочтительны для лечения ДВС. С этой точки зрения представляет несомненный интерес предлагаемый нами отечественный препарат дестабилаза-

лизоцим (ДЛ), а именно рекомбинантный препарат, аналогичный препарату из секрета слюнной железы пиявки медицинской *Hirudo medicinalis* [18-22]. Было показано, что ДЛ расщепляет γ -цепи стабилизированного фибрина так же, как и D-димера, демонстрируя возможность принципиально нового механизма фибринолиза, реализация которого *in vivo* могла бы способствовать постепенному шадящему растворению тромба [20]. Была показана также способность ДЛ стимулировать эндогенный тромболизис у экспериментальных крыс [18]. А обнаруженное у препарата антимикробное действие [22] могло бы дать дополнительное преимущество при лечении синдрома ДВС при сепсисе.

Наличие перспективного препарата для лечения ДВС предполагает проведение доклинического испытания на животных моделях *in vivo*. Поиск подходящих для этого моделей в международной базе PubMed показал, что описанные (найденные нами) модели воспроизводят только острые и подострые формы ДВС [23-24]. Поскольку авторы располагают оригинальной коллекцией инбредных мышей пяти разных генотипов, которые поддерживаются в не-ССП (non-Specific Pathogen Free – не Свободных от Специфических Патогенов) условиях вивария ИБХ РАН [25], последующая информация о существующих моделях будет представлена в свете возможного воспроизведения полученных ранее феноменов на наших моделях, или путем сравнения с нашими, описанными ранее моделями [26-27].

1. Модели ДВС-синдрома при сепсисе и септическом шоке

Установлено, что у погибших от сепсиса больных отмечалась выраженная активация коагуляции и еще более выраженное угнетение фибринолиза, что позволило предположить, что назначение фибринолитических препаратов приведет к коррекции гемостаза [4]. Теоретически, идеальный препарат, предназначенный для лечения сепсиса, септического шока и ДВС-синдрома должен обладать как противомикробной, так и фибринолитической активностью, что как раз и является характерным свойством нового препарата ДЛ [18]. Существующие животные модели сепсиса исторически воспроизводят только синдром эндотоксемии (например, введение крысам эндотоксина, [23]), причем уже давно была показана роль возраста животных. Другой подход – введение тканевого фактора или липополисахарида крысам, причем позднее были продемонстрированы значительные различия патофизиологии ДВС-синдрома в этих разновидностях модели [24]. Применение фибринолитических препаратов в экспериментах на животных с эндотоксемией повышает выживаемость и препятствует развитию легочной недостаточности.

В отличие от описанных выше искусственных моделей сепсиса, нами были описаны проявления спонтанного синдрома ошпаренной

кожи (Staphylococcal Scaled Skin – синдрома в международной литературе) у стареющих самок мышей линии CBRB в не – ССП условиях вивария [26-27]. Преимуществом данной модели является ее комплексный характер, как нельзя более точно воспроизводящий весь спектр заболевания человека: от одинакового возбудителя (*S. aureus*) до постепенно спонтанно развивающихся внешних проявлений заболевания (раны у мышей на коже спины) и, заканчивая одинаковыми симптомами конечного состояния – синдромом ДВС при септическом шоке. Новорожденные и стареющие животные особенно часто проявляют признаки синдрома ошпаренной кожи, как и в клинике (где заболеванию с частыми летальными исходами подвержены две категории пациентов: новорожденные и пожилые пациенты). Подобно ситуации в клинике, антибиотикотерапия вылечивает молодых, но не помогает старым мышам [26-27]. На такой модели стареющих мышей преимущества препарата ДЛ, обладающего как противомикробной, так и фибринолитической активностью, может проявиться наиболее ярко. Однако, это требует экспериментальной проверки: совершенно очевидно, что ДЛ, проявляющий активность против ряда испытанных микробов [22], окажется достаточно активен против *S. aureus*.

2. Модели подострого ДВС-синдрома при акушерских и гинекологических заболеваниях

Представляет интерес модель ДВС-синдрома у беременных крыс [28]. Было показано, что само по себе введение небеременным крысам колхицина не вызывало развитие синдрома ДВС, тогда как наличие беременности предрасполагало к его развитию у экспериментальных животных. Очевидно, подобную модель несложно воспроизвести на линейных мышях с тем преимуществом, что не-ССП мыши относительно недороги и по-прежнему (наряду с ССП-моделями) широко применяются при проведении доклинических испытаний в России. Более того, поскольку уже давно была продемонстрирована роль генотипа в предрасположенности к тромбозам (обсуждается в [29]), было бы интересно использовать при тестировании препаратов для лечения ДВС две линии беременных мышей, противоположные по этому признаку: с генотипом C57BL/6 и A/J, в нашей коллекции – это линии BLRB и A/JSn, соответственно.

3. Модели острого ДВС-синдрома при тромбозах

Спектр мышинных моделей включает воспроизведение симптомов как артериального [30-31], так и венозного тромбоза [32]. При этом, как правило, в любой модели клинические симптомы вызываются прямым повреждением сосудов – или химическими веществами (например, хлоридом железа, [30-31]), или физическим перевязыванием вены [32], или даже лазером [33]. Представляет интерес мышинная модель острой тромбоз-

болии [34]. При наличии в нашем распоряжении линий мышей, (1) генетически противоположных по предрасположенности к тромбозам (BLRB и A/JSn), и (2) близкородственных, но заметно отличающихся (BLRB и BYRB), было бы любопытно протестировать наш новый препарат на собственных модификациях модели острой тромбозболии. Следует обратить внимание, что вторая модификация модели имеет отношение к актуальным проблемам гемотрансфузии и трансплантации костного мозга, в том числе и в клинике при раке молочной железы.

Проведенный анализ моделей синдрома ДВС, найденных в литературе, позволяет заключить, что (1) все модели так или иначе имеют отношение только к острым формам ДВС и (2) все описываемые модели могут быть нами воссозданы в собственной модификации.

4. Наши оригинальные модели хронического ДВС-синдрома при раке молочной железы и лейкомии

Для тестирования антикоагулянтов и/или фибринолитических препаратов мы обладаем уникальными раковыми и лейкозными мышинными моделями [25], которые характеризуются развитием спонтанного хронического ДВС-синдрома. Поэтому для тестирования эффективности разработанного нами нового препарата мы предполагаем использовать оригинальные мышинные модели не только острого (описанные выше), но и хронического ДВС. С этой целью, во-первых, предполагается использовать наши разнообразные перевиваемые модели рака молочной железы (РМЖ), как метастазирующие, так и метастазирующие в легкие и/или лимфоидные органы, а также различные лимфомы с лейкоэмической составляющей. Так при внутривенном введении клеток РМЖ первичная опухоль не образуется, а в легких сразу начинается образование «метастатического» узла. В такой модели РМЖ, возможно, ДВС-синдром будет проявляться раньше, чем в метастазирующих моделях. Так или иначе, ДВС в своей терминальной стадии (практически полное несвертывание крови, фатальные кровотечения) всегда обнаруживается в наших моделях на конечных стадиях развития ракового процесса [35, 36, 37]. Мыши-опухоленосители с лейкоэмической стадией роста лимфомы даже на конечных стадиях демонстрируют повышенную свертываемость крови (возможно, они просто не доживают до терминальной стадии ДВС, т.к. лимфомы у мыши растут и быстрее, и гораздо злокачественнее раковой опухоли).

5. Особенности персонализированной концепции испытания препарата на мышинных моделях хронического ДВС-синдрома при раке молочной железы и лейкомии

В соответствии с концепцией современной персонализированной, предсказательной и превентивной медицины [38] нами была разработана индивидуализированная ЗС-парадигма аль-

тернативного испытания противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов [39–42]. В соответствии с этой парадигмой каждая мышь имеет индивидуальную метку в течение всей жизни и рассматривается как пациент. Предсказательность нашего подхода прослеживается в каждом эксперименте, где осуществляется прижизненный мониторинг ряда лабораторных параметров, и на основании этих данных строится прогноз исхода мышей-реципиентов [39–41]. При работе с моделями ДВС, вероятно, целесообразно периодически осуществлять прижизненные заборы крови у мышей-опухоленосителей и проводить мониторинг двух лабораторных проявлений ДВС: (1) цитологически в мазках крови индивидуально проследить развитие фрагментации эритроцитов (шизоцитоз) из-за их повреждения нитями фибрина и (2) иммунологически определять количество D-димеров, отражающих распад стабилизированного фибрина. Полученные данные позволят, во-первых, определить временные характеристики протекания стадий ДВС в отдельной модели, и далее – на основании этих данных построить прогноз исхода пролеченных препаратом мышей по сравнению с контрольными.

При обнаружении положительных результатов на предварительных этапах (перевиваемые модели, введение препарата вскоре и/или сразу после обнаружения опухолевых клеток в крови испытуемых мышей) предполагается испытать превентивные режимы введения препарата.

Список литературы

1. Hoots W.K. Non-overt disseminated intravascular coagulation: definition and pathophysiological implications // *Blood. Rev.* – 2002. Suppl 1: P. 3–9.
2. McKay D.G., Müller-Berghaus G. Therapeutic implications of disseminated intravascular coagulation // *Am. J. Cardiol.* – 1967. Vol. 3, № 20. – P. 392–410.
3. Yamashita Y., Wada H., Nomura H., Mizuno T., Saito K., Yamada N., Asanuma K., Usui M., Kamimoto Y., Matsumoto T., Ohishi K., Katayama N. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism // *Intern. Med.* – 2014. – Vol. 5, № 53. – P. 413–419.
4. Semeraro N., Ammollo C.T., Semeraro F., Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction // *Thromb. Res.* – 2012. Vol. 3, № 129. – P. 290–295.
5. Montagnana M., Franchi M., Danese E., Gotsch F., Guidi G. C. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2010. Vol. 4, № 36. – P. 404–418.
6. Mimiello S., Testini M., Balzanelli M. G., Cristallo G. Coagulation disorders following severe trauma: surgeon's role in prevention // *Ann. Ital. Chir.* – 2004. Vol. 3, № 75. – P. 293–297.
7. Hardy J. F., De Moerloose P., Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management // *Can. J. Anaesth.* – 2004. Vol. 4, № 51. – P. 293–310.
8. Wang C.J., Shafique S., McCullagh J., Diederich D.A., Winklhofer F.T., Wetmore J.B. Implications of donor disseminated intravascular coagulation on kidney allograft recipients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. Vol. 5, № 6. – P. 1160–1167.
9. Zhang X.Y., Li J. Susceptibility-weighted imaging in heat stroke // *PLoS One.* – 2014. Vol. 8, № 9. e105247.
10. Biggerstaff J.P., Weidow B., Dexheimer J., Warnes G., Vidosh J., Patel S., Newman M., Patel P. Soluble fibrin inhibits lymphocyte adherence and cytotoxicity against tumor cells: implications for cancer metastasis and immunotherapy // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2008. Vol. 2, № 14. – P. 193–202.
11. Asakura H., Takahashi H., Tsuji H., Matsushita T., Nishimura H., Honda G., Mimuro J., Eguchi Y., Kitajima I., Saka-

- ta Y. Post-marketing surveillance of thrombomodulin alfa, a novel treatment of disseminated intravascular coagulation – safety and efficacy in 1,032 patients with hematologic malignancy // *Thromb. Res.* – 2014. Vol. 3, № 133. – P. 364–370.
12. Takazono T., Nakamura S., Imamura Y., Yoshioka S., Miyazaki T., Izumikawa K., Sawai T., Matsuo N., Yanagihara K., Suyama N., Kohno S. A retrospective comparative study of recombinant human thrombomodulin and gabexate mesilate in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation patients // *J. Infect. Chemother.* – 2014. Vol. 8, № 20. – P. 484–488.
13. Feistritzer C., Wiedermann C. J. Effects of anticoagulant strategies on activation of inflammation and coagulation // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2007. Vol. 6, № 7. – P. 855–870.
14. Liu X.L., Wang X.Z., Liu X.X., Hao D., Jaladat Y., Lu F., Sun T., Lv C.J. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study // *Exp. Ther. Med.* – 2014. Vol. 3, № 7. – P. 604–608.
15. Feinstein D.I. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: the role of heparin therapy // *Blood.* – 1982. Vol. 2, № 60. – P. 284–287.
16. Takahashi Y., Hosaka Y., Imada K., Adachi T., Niina H., Watanabe M., Mochizuki H. Human urinary soluble thrombomodulin (MR-33) improves disseminated intravascular coagulation without affecting bleeding time in rats: comparison with low molecular weight heparin // *Thromb. Haemost.* – 1997. Vol. 4, № 77. – P. 789–795.
17. Kelton J.G. Heparin-induced thrombocytopenia // *Haemostasis.* – 1986. Vol 2, № 16. – P. 173–186.
18. Baskova I.P., Nikonov G.I. Destabilase, the novel epsilon-(gamma-Glu)-Lys isopeptidase with thrombolytic activity // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* – 1991. Vol. 1 № 2. – P. 167–172.
19. Zavalova L.L., Baskova I.P., Lukyanov S.A., Sass A.V., Snezhkov E.V., Akopov S.A., Artamonova I.I., Archipova V.S., Nesmeyanov V.A., Kozlov D.G., Benevolensky S.V., Kiseleva V.I., Poverenny A.M., Sverdlov E.D. Destabilase from the medicinal leech is a representative of a novel family of lysozymes // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. Vol. 1, № 1478. – P. 69–77.
20. Baskova I.P., Nikonov G.I. Destabilase: an enzyme of medicinal leech salivary gland secretion hydrolyzes the isopeptide bonds in stabilized fibrin // *Biokhimiia.* – 1985. Vol. 3, № 50. – P. 424–431.
21. Zavalova L., Lukyanov S., Baskova I., Snezhkov E., Akopov S., Berezhnoy S., Bogdanova E., Barsova E., Sverdlov E. Genes from the medicinal leech (*Hirudo medicinalis*) coding for unusual enzymes that specially cleave endo $\epsilon(\gamma\text{-Glu})\text{-Lys}$ isopeptide bonds and help to dissolve blood clots // *Mol. Gen. Genet.* – 1996. Vol. 253. – P. 20–25.
22. Baskova I.P., Zavalova L.L. Polyfunctionality of destabilase, a lysozyme from a medicinal leech // *Bioorg. Khim.* – 2008. Vol. 3, № 34. – P. 337–343.
23. Carthew P., Dorman B. M., Edwards R. E. Increased susceptibility of aged rats to haemorrhage and intravascular hypercoagulation following endotoxin administered in a generalized Schwartzman regime // *J. Comp. Pathol.* – 1991. Vol. 3, № 105. – P. 323–330.
24. Asakura H., Suga Y., Aoshima K., Ontachi Y., Mizutani T., Kato M., Saito M., Morishita E., Yamazaki M., Takami A., Miyamoto K., Nakao S. Marked difference in pathophysiology between tissue factor- and lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation models in rats // *Crit. Care Med.* – 2002. Vol. 1, № 30. – P. 161–164.
25. Moiseeva E. Anti-breast Cancer Drug Testing. Original Approaches. Novel Set of Mouse Models. – Lambert academic publishing. ISBN 978-3-8383-1691-8. P. 210, 2009.
26. Моисеева Е.В., Нефедова Н.В., Семушина С.Г., Кесслер Ю.В., Стоянова Л.Г., Литвин А.А. Влияние пробиотиков на на проявление симптомов спонтанного хронического дерматита и паркинсонизма у стареющих самок мышей CBRB // *Совр. Пробл. Науки Образ.* – 2009. – № 3. – С. 21–29.
27. Моисеева Е.В., Устюгова Е.А., Семушина С.Г., Аронов Д.А., Стоянова Л.Г. Влияние культуры *Lactococcus Lactis* subsp. *Lactis* 194-K на проявление симптомов спонтанного хронического дерматоза // *Фундамент. Иссл.* – 2012. – № 6. – С. 333–337.
28. Müller-Berghaus G., Rolf Obst R. Induction of the Generalized Schwartzman Reaction in Pregnant and Nonpregnant Rats by Colchicine // *Am. J. Pathol.* – 1972. Vol 1, № 69. – P. 131–138.
29. Sachs U.J.H., Nieswandt B. In vivo thrombus formation in murine models // *Circ. Res.* – 2007. № 100. – P. 979–991.
30. Zhu Y., Farrehi P.M., Fay W.P. Plasminogen activator inhibitor type 1 enhances neointima formation after oxidative vascular injury in atherosclerosis-prone mice // *Circulation.* – 2001. № 103. – P. 3105–3110.
31. Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Алиев О.И., Смольякова В.И., Черкашина И.В., Краснов Е.А. Гемореологическая и антигитромбоцитарная активность п-тирозола // *Бюл. Сиб. Мед.* – 2006. – № 2. – С. 30–31.
32. Ramacciotti E., Hawley A.E., Farris D.M., Ballard N.E., Wroblewski S.K., Myers D.D.Jr., Henke P.K., Wakefield T.W. Leukocyte- and platelet-derived microparticles correlate with thrombus weight and tissue factor activity in an experimental mouse model of venous thrombosis // *Thromb. Haemost.* – 2009. Vol. 4, № 101. – P. 748–754.
33. Pérez P., Alarcón M., Fuentes E., Palomo I. Thrombus formation induced by laser in a mouse model // *Exp. Ther. Med.* – 2014. Vol. 1, № 8. – P. 64–68.
34. Kilic E., Hermann D. M., Hossmann K. A. A reproducible model of thromboembolic stroke in mice // *Neuroreport.* – 1998. Vol. 13, № 9. – P. 2967–2970.
35. Moiseeva E.V., Merkulova I.B., Bijleveld C., Koten J.W., Miroshnikov A.I., Den Otter W. Therapeutic effect of a single peritumoural dose of IL-2 on transplanted murine breast cancer // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2003. № 52. – P. 487–496.
36. Moiseeva E.V., Rapoport E.M., Bovin N.V., Miroshnikov A.I., Chaadaeva A.V., Krasilshchikova M.S., Bojenko V.K., Bijleveld C., van Dijk J.E., Den Otter W. Galectins as markers of aggressiveness of mouse mammary carcinoma: towards a lectin target therapy of human breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* – 2005. № 91. – P. 227–241.
37. Моисеева Е.В., Чаадаева А.В., Кесслер Ю.В., Семушина С.Г., Садовникова Е.С. Критерии для анализа эффективности иммунотерапии интерлейкином-2 в спонтанной мышинной модели рака молочной железы // *Вопр. Онкол.* – 2010. – № 4. – С. 443–449.
38. Golubnitschaja O., Swanton C., Danesi R. et al. Promoting predictive, preventive, and personalised medicine: European event of global importance // *E.P.M.A. J.* – 2011; Vol. 2, № 2. – P. 131–136.
39. Moiseeva E. Towards personalized paradigm of experimental anticancer research with 3S" concept // *E.P.M.A. J.* – 2011. Vol. 2, suppl. 1, P. 114–115.
40. Моисеева Е.В., Семушина С.Г., Аронов Д.А., Мурашев А.Н., Шишкин А.М., Боженко В.К. Иммунотерапия периваляемого рака молочных желез интерлейкином-2: зависимость продолжительности жизни от изначального гематологического статуса // *Вестник РНЦРР.* – 2012. – Т. 4, № 12. – С. 27.
41. Моисеева Е.В., Аронов Д.А., Семушина С.Г., Боженко В.К. Преимущества новой парадигмы экспериментальной онкологии: индивидуальный прогноз иммунотерапии на основании анализа суррогатных биомаркеров // *Мол. Мед.* – 2014. – № 2. – С. 47–50.
42. Антипова Н.В., Аронов Д.А., Семушина С.Г., Ахведиани С.Д., Султанов Д.Ч., Моисеева Е.В. Оригинальная 3с-парадигма для тестирования иммуномодуляторов: особенности проведения этапа in vitro // *Международная научная конференция по биоорганической химии, биотехнологии и бионанотехнологии, посвященная 55-летию Института биоорганической химии им. академиков Ю.А. Овчинникова и М.М. Шемякина и 80-летию со дня рождения академика Ю.А. Овчинникова: тезисы докл. Межд. конф. (Москва, 15-17 сент. 2014 г.).* – Москва, 2014.

ОБОДОЧНАЯ КИШКА У ДЕГУ

Петренко В.М.

Санкт-Петербург,

e-mail: deptanatomy2011@yandex.ru

Форма и топография ободочной кишки (ОбК) у дегу в литературе не описаны. Я изучил ее у 10 дегу 3 мес обоего пола (последний препарирование и фотографиярование).

ОбК дегу напоминает неравномерно растянутую спираль, которая огибаёт петли тонкой кишки в виде косопоперечного, изогнутого на протяжении ободка. ОбК имеет восходящий, поперечный и нисходящий отделы. Восходящая ОбК дегу постоянно образует петли – вентральную, средние и дорсальную. Все петли расположены вправо от средней линии.